

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Votubia 2,5 mg tablety
Votubia 5 mg tablety
Votubia 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Votubia 2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje everolimusum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 74 mg laktosy.

Votubia 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 149 mg laktosy.

Votubia 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje everolimusum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 297 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Votubia 2,5 mg tablety

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety, dlouhé přibližně 10,1 mm a široké 4,1 mm, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým “LCL” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 5 mg tablety

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety, dlouhé přibližně 12,1 mm a široké 4,9 mm, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým “5” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 10 mg tablety

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety, dlouhé přibližně 15,1 mm a široké 6,0 mm, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým “UHE” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Renální angiomyolipom spojený s komplexem tuberózní sklerózy (tuberous sclerosis complex, TSC)

Přípravek Votubia je indikován k léčbě dospělých pacientů s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC, u nichž hrozí riziko komplikací (na základě faktorů, jako je velikost tumoru nebo výskyt aneurysmat nebo výskyt vícečetných nebo bilaterálních tumorů), ale kteří nevyžadují bezprostřední chirurgický zákrok.

Důkaz účinnosti je založen na vyhodnocení změny celkového objemu angiomyolipomu.

Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA) spojený s TSC

Přípravek Votubia je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se SEGA spojeným s TSC, kteří vyžadují terapeutický zásah, ale nejsou vhodní k chirurgickému zákroku.

Důkaz účinnosti je založen na analýze změny objemu SEGA. Další klinický benefit, jako je zlepšení příznaků spojených s onemocněním, nebyl prokázán.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Votubia má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s TSC a sledováním terapeutických hladin léčivého přípravku.

Dávkování

Renální angiomyolipom spojený s TSC

Doporučená dávka je 10 mg everolimu jednou denně. Léčba má probíhat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

V případě vynechání dávky pacient nemá užít vynechanou dávku dodatečně, ale má užít až příští předepsanou dávku v obvyklou dobu.

SEGA spojený s TSC

K dosažení optimálního terapeutického účinku je potřebná pečlivá titrace. Tolerované a účinné dávky mohou být u jednotlivých pacientů různé. Souběžná antiepileptická terapie může ovlivnit metabolismus everolimu a může přispět k této rozdílnosti (viz bod 4.5).

Dávkování je individuální na základě výpočtu plochy povrchu těla (BSA) za použití Duboisova vzorce, kdy tělesná hmotnost (W) je v kilogramech a výška (H) je v centimetrech:

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

Doporučená počáteční dávka přípravku Votubia k léčbě pacientů se SEGA je 4,5 mg/m². Vyšší počáteční dávka 7 mg/m² se doporučuje u pacientů od 1 do 3 let a to na základě farmakokinetických simulací (viz bod 5.2). K dosažení požadované dávky mohou být kombinovány různé síly tablet přípravku Votubia.

Minimální koncentrace everolimu v plné krvi mají být stanoveny alespoň 1 týden po zahájení léčby. Dávka má být titrována tak, aby bylo dosaženo minimálních koncentrací 5 až 15 ng/ml. K docílení optimální účinnosti může být dávka zvýšena pro dosažení vyšší minimální koncentrace v cílovém rozmezí, podmínkou je snášenlivost.

Individuální dávkování má být titrováno postupným navýšením dávky vždy o 2,5 mg až do dosažení cílové minimální koncentrace pro optimální terapeutický účinek. Při titraci dávky je nutné vzít

v úvahu účinnost, bezpečnost, souběžnou medikaci a aktuální minimální koncentraci. Individuální titrace dávky je založena na jednoduchém výpočtu:

Nová dávka everolimu = současná dávka x (cílová koncentrace / stávající koncentrace)

Příklad: Současná dávka pacienta na základě BSA je 2,5 mg při koncentraci 4 ng/ml v rovnovážném stavu. Aby bylo dosaženo cílové koncentrace nad spodním limitem $C_{\min}$ 5 ng/ml, např. 8 ng/ml, nová dávka everolimu bude 5 mg (což představuje nárůst o 2,5 mg oproti aktuální denní dávce). Pokud upravená dávka není násobkem 2,5 mg, dávka má být zaokrouhlena na nejbližší dostupné síly tablet.

Doporučená dávkování pro pediatrické pacienty se SEGA jsou shodná s dávkami pro dospělé populaci se SEGA s výjimkou pacientů v rozmezí od 1 roku do méně než 3 let a pacientů s poruchou funkce jater (viz část "Porucha funkce jater" níže a bod 5.2).

Objem SEGA má být stanoven přibližně 3 měsíce po zahájení léčby přípravkem Votubia s následnou úpravou dávky po posouzení změn objemu SEGA, odpovídajících minimálních koncentrací a snášenlivosti.

Po dosažení stabilní dávky musí být minimální koncentrace sledovány během celé doby trvání léčby po 3 až 6 měsících u pacientů s měnícím se BSA a u pacientů se stabilním BSA po 6 až 12 měsících.

Léčba by měla probíhat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

V případě vynechání dávky pacient nemá užít vynechanou dávku dodatečně, ale má užít až příští předepsanou dávku v obvyklou dobu.

Úpravy dávky při výskytu nežádoucích účinků

Zvládnutí závažných nebo netolerovatelných suspektních nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné snížení dávky a/nebo přerušení léčby přípravkem Votubia. U nežádoucích účinků stupně 1 není obvykle vyžadována úprava dávky. Pokud je vyžadováno snížení dávky, doporučená dávka je přibližně o 50 % nižší než denní dávka podávaná dříve. Pro snížení dávky pod nejnižší dostupnou sílu přípravku musí být zváženo dávkování obden.

Tabulka 1 shrnuje doporučení pro úpravy dávky pro specifické nežádoucí účinky (viz také bod 4.4).

Tabulka 1 Doporučení pro úpravy dávky přípravku Votubia

Nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava dávky přípravku Votubia
Neinfekční pneumonitida	Stupeň 2	Zvážit přerušení léčby, dokud se příznaky nezlepší na stupeň ≤1. Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka. Ukončit léčbu, pokud nedojde k zotavení během 4 týdnů.
	Stupeň 3	Přerušit léčbu, dokud se příznaky nezlepší na stupeň ≤1. Zvážit znovu zahájení léčby přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka. Pokud se znovu objeví toxicita na stupni 3, zvážit ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia.

Stomatitida	Stupeň 2	Dočasné přerušení podávání až do zotavení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia. Pokud se stomatitida objeví znovu na stupni 2, přerušit podávání do zotavení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou o přibližně 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 3	Dočasné přerušení do zlepšení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou o přibližně 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia
Jiné nehematologické toxicity (s výjimkou metabolických příhod)	Stupeň 2	Pokud je toxicita tolerovatelná, není vyžadována úprava dávky. Pokud je toxicita netolerovatelná, přerušit dočasné léčbu do zlepšení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 2, přerušit léčbu přípravkem Votubia do zlepšení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 3	Dočasné přerušení léčby až do zotavení na stupeň ≤ 1 . Zvážit znovu zahájení léčby přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 3, zvážit ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia.
Metabolické příhody (např. hyperglykemie, dyslipidemie)	Stupeň 2	Není vyžadovaná úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasné přerušení dávky. Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia.
Trombocytopenie	Stupeň 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia.
	Stupeň 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
Neutropenie	Stupeň 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Není vyžadovaná úprava dávky.
	Stupeň 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia.
	Stupeň 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
Febrilní neutropenie	Stupeň 3	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) a vymizení horečky. Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia

¹ Odstupňování založené na National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0

Sledování terapeutických hladin léku

U pacientů se SEGA je **vyžadováno** sledování hladin léku pomocí vyšetření koncentrací everolimu v krvi validovanou metodou. Minimální koncentrace mají být stanoveny nejméně 1 týden po zahajovací dávce, po jakékoli změně dávkování nebo lékové formy, po zahájení či změně souběžného podávání CYP3A4 inhibitorů (viz body 4.4 a 4.5) nebo po jakékoli změně stavu funkce jater (Child-Pugh) (viz část "Porucha funkce jater" níže a bod 5.2). Minimální koncentrace mají být stanoveny 2 až 4 týdny po zahájení či změně souběžného podávání induktorů CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5), protože je třeba vzít v úvahu přirozený poločas rozpadu indukovaných enzymů.

Sledování hladin léku pomocí vyšetření koncentrací everolimu v krvi validovanou metodou může být zvažováno jako **možnost** pro pacienty léčené pro renální angiomyolipom spojený s TSC (viz bod 5.1) po zahájení nebo změně souběžného podávání CYP3A4 induktorů nebo inhibitorů (viz body 4.4 a 4.5) nebo po jakékoli změně stavu funkce jater (Child-Pugh) (viz část "Porucha funkce jater" níže a bod 5.2).

Pokud je to možné, mají být při sledování hladin léku během léčby použita stejná laboratorní vyšetření a laboratoř.

Přechod na jinou lékovou formu

Přípravek Votubia je dostupný ve dvou lékových formách: tablety a dispergovatelné tablety. Votubia tablety a Votubia dispergovatelné tablety se **nesmí** zaměňovat. Tyto dvě lékové formy se nesmí kombinovat za účelem dosažení požadované dávky. Musí být užívána pouze jedna z lékových forem, která je vhodná pro danou indikaci.

Při přechodu na jinou lékovou formu musí být dávka upravena na nejbližší sílu v miligramech nové lékové formy a minimální koncentrace everolimu mají být stanoveny alespoň 1 týden po změně (viz část "Sledování terapeutických hladin léku" výše).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC:

- Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A): doporučená dávka je 7,5 mg denně.
- Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh B): doporučená dávka je 5 mg denně.
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C): Votubia je doporučena pouze pokud požadovaný zisk převyšuje riziko. V tomto případě nesmí být překročena dávka 2,5 mg denně (viz body 4.4 a 5.2).

Úpravy dávky mají být odvozeny od změn funkce jater (Child-Pugh) pacienta během léčby.

Pacienti se SEGA spojeným s TSC:

Pacienti <18 let:

Přípravek Votubia se nedoporučuje pacientům do 18 let se SEGA a zhoršenou funkcí jater.

Pacienti ≥18 let:

- Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A): 75 % doporučené počáteční dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено k nejbližší síle)
- Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh B): 50 % doporučené počáteční dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено k nejbližší síle)
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C): Přípravek Votubia je doporučen pouze v případě, že požadovaný přínos převažuje nad rizikem. V tomto případě nesmí být překročeno 25 % dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено k nejbližší síle).

Nejméně 1 týden po zahajovací léčbě nebo po jakékoli změně stavu funkce jater (Child-Pugh) mají být vyhodnoceny minimální koncentrace everolimu v krvi.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Votubia u dětí ve věku 0 až 18 let s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC bez SEGA nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetické vlastnosti přípravku Votubia u dětí do 1 roku s TSC spojeným se SEGA nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz body 5.1 a 5.2).

Výsledky klinických studií neprokázaly žádný vliv přípravku Votubia na růst a pubertální vývoj.

Způsob podání

Přípravek Votubia musí být podáván perorálně jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu, důsledně buď vždy s jídlem, nebo vždy bez jídla (viz bod 5.2). Tablety Votubia se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Tablety se nesmí kousat nebo drtit. Pacientům s TSC, kteří mají SEGA a nejsou schopni polykat tablety, lze tabletu(y) přípravku Votubia bezprostředně před užitím zcela rozpustit ve sklenici v přibližně 30 ml vody. Tableta(y) se jemně zamíchá(ají), dokud se zcela rozpadne(ou) (přibližně 7 minut). Po vypití disperze musí být veškeré zbytky znovu dispergovány ve stejném objemu vody a vypity (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neinfekční pneumonitida

Neinfekční pneumonitida je skupinový účinek derivátů rapamycinu, včetně everolimu. Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění) byla popisována velmi často u pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC – renal cell carcinoma), kteří užívali everolimus (viz bod 4.8). Některé případy byly závažné a ve vzácných případech fatální. O diagnóze neinfekční pneumonitidy se má uvažovat u pacientů s přítomností nespecifických respiračních příznaků a projevů, jako jsou hypoxie, pleurální výpotek, kašel nebo dušnost, a u kterých byly odpovídajícími způsoby vyšetřeny a vyloučeny infekce, nádorová onemocnění a jiné nemedicínské příčiny. Při diferenciální diagnóze neinfekční pneumonitidy (viz část “Infekce” níže) mají být vyloučeny oportunní infekce, jako je pneumonie způsobená pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili výskyt jakýchkoli nových respiračních příznaků nebo jejich zhoršení.

Pacienti, u kterých se vyvinou radiologické změny připomínající neinfekční pneumonitidu a mají málo příznaků nebo žádné příznaky, mohou pokračovat v léčbě přípravkem Votubia bez úpravy dávkování. Jestliže jsou příznaky středně těžké, má se uvažovat o přerušení léčby, a to až do zlepšení příznaků. Může být indikováno použití kortikosteroidů. Podávání přípravku Votubia má být znovu zahájeno denní dávkou přibližně o 50 % nižší než dříve podávaná dávka.

U pacientů se závažnými projevy neinfekční pneumonitidy má být léčba přípravkem Votubia přerušena a může být indikováno podávání kortikosteroidů až do vymizení klinických příznaků. Podávání přípravku Votubia má být znovu zahájeno denní dávkou přibližně o 50 % nižší než dříve podávaná dávka v závislosti na individuálním klinickém stavu.

U pacientů, kteří užívají kortikosteroidy k léčbě neinfekční pneumonitidy, má být zvažována profylaxe pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP).

Infekce

Everolimus má imunosupresivní vlastnosti a pacienti mohou být náchylnější k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny (viz bod 4.8). U pacientů užívajících everolimus byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní mykotické infekce, např. aspergilózy, kandidózy nebo pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné (např. vedly k sepsi [včetně septického šoku], respiračnímu nebo jaternímu selhání) a u dospělých i pediatrických pacientů občas byly fatální (viz bod 4.8).

Lékaři i pacienti si mají být vědomi zvýšeného rizika infekcí při léčbě přípravkem Votubia. Již dříve existující infekce mají být přiměřeně léčeny a zcela vyléčeny před zahájením léčby přípravkem Votubia. Během léčby přípravkem Votubia je nutná ostražitost k projevům a příznakům infekce; pokud byla diagnostikována infekce, musí se okamžitě zavést vhodná léčba a je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Votubia.

Jestliže je diagnostikována systémová invazivní mykotická infekce, musí být léčba přípravkem Votubia okamžitě a trvale zastavena a musí být zahájena vhodná antimykotická terapie.

U pacientů, kteří užívali everolimus, byly hlášeny případy pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), některé s fatálními následky. Výskyt PJP/PCP může být spojen s konkomitantním podáváním kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků. Při konkomitantním podávání kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků má být zvážena profylaxe PJP/PCP.

Hypersenzitivita

Hypersenzitivita, která se projevuje příznaky, jako je mimo jiné anafylaxe, dušnost, zrudnutí, bolest na hrudi nebo angioedém (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) byla pozorována v souvislosti s užíváním everolimu (viz bod 4.3).

Současné užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) (viz bod 4.5).

Stomatitida

Stomatitida, včetně ulcerací a mukozitidy v dutině ústní, je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených přípravkem Votubia (viz bod 4.8). Stomatitida se většinou vyskytuje v prvních 8 týdnech léčby. Jednoramenná studie u postmenopauzálních patientek s karcinomem prsu léčených Afinitorem (everolimus) a exemestanem ukázala, že orální roztok kortikosteroidu bez alkoholu, podávaný jako ústní voda během prvních 8 týdnů léčby, může snižovat výskyt a závažnost stomatitidy (viz bod 5.1). Léčba stomatitidy může proto zahrnovat profylaktické (u dospělých) a/nebo terapeutické použití topické léčby v podobě orálního roztoku kortikosteroidu bez alkoholu k výplachu úst. Neměly by se však používat přípravky obsahující alkohol, peroxid vodíku, deriváty jódu a mateřídoušky, protože by mohlo dojít k exacerbaci stavu. Doporučuje se sledování a léčba mykotických infekcí, zvláště u pacientů léčených léky na bázi steroidů. Antimykotika nemají být použita dříve, než se diagnostikuje mykotická infekce (viz bod 4.5).

Krvácení

U pacientů léčených everolimem v onkologických indikacích byly hlášeny závažné případy krvácení, některé s fatálními následky. V indikaci TSC nebyly hlášeny žádné závažné případy renálního krvácení.

U pacientů užívajících přípravek Votubia se doporučuje opatrnost, zejména při souběžné léčbě s léčivou látkou, u níž je známé ovlivnění funkce trombocytů, nebo která může zvýšit riziko krvácení, stejně jako u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze. Zdravotníci pracovníci a pacienti mají sledovat případné známky a příznaky krvácení v době léčby, zejména v případech, kdy jsou rizikové faktory pro krvácení sdružené.

Případy selhání ledvin

U pacientů léčených přípravkem Votubia byly pozorovány případy selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), některé s fatálními následky (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat funkci ledvin, a to zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory, které by mohly také poškodit funkci ledvin.

Laboratorní vyšetření a monitorování

Funkce ledvin

U pacientů léčených přípravkem Votubia bylo hlášeno zvýšení sérového kreatininu, které bylo obvykle mírné, a proteinurie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Votubia a následně pak během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin, včetně stanovení hladiny močovinnového dusíku v krvi (BUN- blood urea nitrogen), proteinů v moči nebo sérového kreatininu.

Glukóza v krvi

U pacientů užívajících přípravek Votubia byla hlášena hyperglykemie (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby přípravkem Votubia a poté pravidelně v jejím průběhu. Doporučuje se častější sledování, pokud se přípravek Votubia podává spolu s jinými léčivými přípravky, které mohou způsobit hyperglykemii. Pokud je to možné, má být před zahájením léčby přípravkem Votubia u pacienta dosaženo optimální úpravy glykémie.

Lipidy v krvi

U pacientů užívajících přípravek Votubia byla hlášena dyslipidemie (zahrnující hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii). Také se doporučuje monitorovat hladiny cholesterolu a triglyceridů v krvi před zahájením léčby přípravkem Votubia a poté pravidelně v jejím průběhu spolu s léčbou příslušnými léčivými přípravky.

Hematologické parametry

U pacientů léčených přípravkem Votubia bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Votubia a následně i v jejím průběhu se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz.

Interakce

Přípravek Votubia se nemá podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout současnému podání **středně silných** inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutné sledovat minimální koncentrace everolimu a upravit dávku přípravku Votubia (viz bod 4.5).

Souběžná léčba **silnými** inhibitory CYP3A4/PgP vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v krvi (viz bod 4.5). V současné době nejsou dostatečné údaje, které by doporučily dávkování v tomto případě. Z tohoto důvodu není souběžná léčba přípravkem Votubia a **silnými** inhibitory doporučena.

Opatrnost má být uplatněna při užívání přípravku Votubia v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem z důvodu potenciálních lékových interakcí. Pokud je přípravek Votubia užíván s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimoqid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin, deriváty námelových alkaloidů nebo karbamazepin), má být pacient sledován s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků popsanych v informacích o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Přípravek Votubia se nedoporučuje pacientům:

- **≥18 let** se současnou těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C), pokud potenciální přínos nepřevažuje riziko (viz body 4.2 a 5.2).
- **<18 let se SEGA** a současnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, B a C) (viz body 4.2 a 5.2).

Očkování

Během léčby přípravkem Votubia se nemají používat k očkování živé vakcíny (viz bod 4.5).

U pediatrických pacientů se SEGA, u nichž není vyžadována okamžitá léčba, se doporučuje dokončit doporučené dětské očkovací série s živými vakcínami před zahájením léčby podle lokálních léčebných postupů.

Komplikace při hojení ran

Porucha hojení ran je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu, včetně přípravku Votubia. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je Votubia užívána v období okolo operace.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Komplikace při radiační terapii

V případech, kdy byl everolimus užíván během radiační terapie nebo krátce po ní, byly hlášeny závažné a těžké radiační reakce (jako je radiační ezofagitida, radiační pneumonitida a radiační poškození kůže), včetně fatálních případů. U pacientů užívajících everolimus v blízkém časovém sledu s radiační terapií je kvůli zesílení radiační toxicity nutná opatrnost.

Následně byl u pacientů léčených everolimem, kteří dříve prošli radiační terapií, hlášený radiační recall syndrom (RRS). V případě výskytu RRS má být zváženo přerušení nebo ukončení léčby everolimem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Everolimus je substrátem pro CYP3A4 a také substrátem a středně silným inhibitorem PgP. Proto mohou být absorpce a následné vylučování everolimu ovlivněny látkami působícími na CYP3A4 a/nebo PgP. *In vitro* je everolimus kompetitivním inhibitorem CYP3A4 a smíšeným inhibitorem CYP2D6.

Znamé a teoretické interakce s vybranými inhibitory a induktory CYP3A4 a PgP jsou uvedené níže v tabulce 2.

Inhibitory CYP3A4 a PgP zvyšující koncentrace everolimu

Látky, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo PgP, mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi snížením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

Induktory CYP3A4 a PgP snižující koncentrace everolimu

Látky, které jsou induktory CYP3A4 nebo PgP, mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi zvýšením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

Tabulka 2 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – Změna AUC/C _{max} everolimu Geometrický průměr (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
Silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3násobná (rozmezí 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1násobná (rozmezí 2,6-7,0)	Souběžná léčba přípravkem Votubia se silnými inhibitory není doporučena.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazné zvýšení koncentrací everolimu.	
Telithromycin, klarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Erythromycin	AUC ↑4,4násobná (rozmezí 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0násobná (rozmezí 0,9-3,5)	Pokud nelze vyloučit souběžnou léčbu se středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, je třeba dbát opatrnosti. Pro pacienty s renálním angiomylipomem spojeným s TSC: Pokud je u pacientů potřebné současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 nebo PgP, mělo by být zváženo snížení dávky na 5 mg nebo 2,5 mg denně. Nicméně nejsou dostupné klinické údaje pro tuto úpravu dávky. Doporučené úpravy dávky nemusí být optimální pro všechny jedince z důvodu variability mezi jednotlivými pacienty. Proto je doporučeno bedlivé sledování nežádoucích účinků. Při ukončení podávání středně silného inhibitoru zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní (průměrná doba eliminace pro většinu běžně užívaných středně silných inhibitorů) před návratem dávky přípravku Votubia na dávku používanou před zahájením souběžné léčby (viz také Sledování terapeutických hladin léku v bodu 4.2). Pro pacienty se SEGA spojeným s TSC: Pokud je u pacientů potřebné současné podávání středně silných
Imatinib	AUC ↑ 3,7násobná C _{max} ↑ 2,2násobná	
Verapamil	AUC ↑3,5násobná (rozmezí 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3násobná (rozmezí 1,3-3,8)	
Cyklosporin perorální podání	AUC ↑2,7násobná (rozmezí 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8násobná (rozmezí 1,3-2,6)	
Kanabidiol (inhibitor PgP)	AUC ↑ 2,5násobná C _{max} ↑ 2,5násobná	
Flukonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
Diltiazem		
Dronedaron		
Amprenavir, fosamprenavir	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	

		inhibitorů CYP3A4 nebo PgP, snižte denní dávku o přibližně 50 %. Může být vyžadováno další snížení dávky ke zvládnutí nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4). Minimální koncentrace everolimu mají být vyhodnoceny nejméně 1 týden po zahájení léčby středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP. Pokud je užívání středně silných inhibitorů přerušeno, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní (průměrná doba eliminace pro většinu běžně užívaných středně silných inhibitorů) před návratem dávky přípravku Votubia na dávku používanou před zahájením souběžné léčby. Minimální koncentrace everolimu mají být vyhodnoceny nejméně za 1 týden (viz body 4.2 a 4.4)
Grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici (účinky se mohou výrazně lišit).	Kombinaci je třeba se vyhnout.
Silné a středně silné induktory CYP3A4/PgP		
Rifampicin	AUC ↓63 % (rozmezí 0-80 %) C _{max} ↓58 % (rozmezí 10-70 %)	Vyvarujte se souběžné léčby silnými induktory CYP3A4.
Dexamethason	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	<i>Pro pacienty s renálním angiomyolipomem spojeným s TSC:</i>
Antiepileptika (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	Pokud je u pacientů potřebné souběžné podávání silných induktorů CYP3A4, mělo by být zváženo zvýšení dávky přípravku Votubia z 10 mg denně až na 20 mg denně postupným zvyšováním dávky po 5 mg nebo méně čtvrtý a osmý den od počátku podávání induktoru. Tato dávka přípravku Votubia je predikována k vyrovnání AUC na rozmezí pozorované bez induktorů. Nicméně klinická data spojená s touto úpravou dávkování neexistují. Pokud je léčba induktorem přerušena, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 3 až 5 dní (dostatečná doba pro výraznou enzymovou de-indukci) před návratem dávky přípravku Votubia na dávku používanou před zahájením souběžné léčby (viz také Sledování
Efavirenz, nevirapin	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	

		terapeutických hladin léku v bodu 4.2). <i>Pro pacienty se SEGA spojeným s TSC:</i> Pacienti užívající souběžně silné induktory CYP3A4 mohou vyžadovat zvýšenou dávku přípravku Votubia k dosažení stejné expozice jako pacienti, kteří silné induktory neužívají. Dávkování má být titrováno k dosažení minimálních koncentrací 5 až 15 ng/ml. Pokud jsou koncentrace nižší než 5 ng/ml, mají být denní dávky zvýšeny o 2,5 mg každé 2 týdny, zkontrolována minimální hladina a vyhodnocena snášenlivost před zvýšením dávky. Přidání dalšího souběžně užívaného silného induktoru CYP3A4 nemusí vyžadovat další úpravu dávky. Dva týdny po zahájení užívání dalšího induktoru je třeba vyhodnotit minimální hladiny everolimu. Podle potřeby upravte dávku navýšením o 2,5 mg k udržení cílové minimální koncentrace. Ukončení užívání jednoho z několika silných induktorů CYP3A4 nemusí vyžadovat další úpravu dávky. Dva týdny po ukončení užívání je třeba zhodnotit minimální hladiny everolimu. Pokud je užívání všech silných induktorů ukončeno, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 3 až 5 dní (dostatečná doba pro výraznou enzymovou deindukci) před návratem dávky přípravku Votubia na dávku užívanou před zahájením souběžného podávání a minimální koncentrace everolimu mají být znovu vyhodnoceny o 2 až 4 týdny později. Je třeba vzít v úvahu přirozený poločas rozpadu indukovaných enzymů (viz body 4.2 a 4.4).
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazně sníženou expozici.	Během léčby everolimem nemají být užívány přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky, jejichž koncentrace v plazmě může být everolimem pozměněna

Na základě *in vitro* výsledků je nepravděpodobné, že by systémové koncentrace dosažené po perorálním podání denní dávky 10 mg inhibovaly PgP, CYP3A4 a CYP2D6. Nicméně inhibice CYP3A4 a PgP ve střevě nemůže být vyloučena. Studie interakcí u zdravých dobrovolníků prokázala, že při souběžném podávání perorální dávky midazolamu, citlivého modelového substrátu CYP3A, s everolimem došlo ke 25% zvýšení C_{max} midazolamu a 30% zvýšení $AUC_{(0-inf)}$ midazolamu. Tento účinek je pravděpodobně způsoben inhibicí intestinálního CYP3A4 everolimem. Everolimus může tudíž ovlivnit biologickou dostupnost souběžně perorálně podávaných substrátů CYP3A4. Nicméně není očekáván klinicky významný vliv na expozici systémově podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.4).

Ve studii EXIST-3 (CRAD001M2304) zvýšil everolimus koncentrace antiepileptik karbamazepinu, klobazamu a jeho metabolitu N-desmethyloklobazamu před podáním dávky asi o 10 %. Zvýšená koncentrace při podání těchto antiepileptik nemusí být klinicky významná, je třeba zvážit možnou úpravu dávky u antiepileptik s úzkým terapeutickým indexem, například karbamazepinu. Everolimus neměl žádný vliv na změnu koncentrace před podáním dávky u antiepileptik, která jsou substráty CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamát a zonisamid).

Současné užívání inhibitorů ACE

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Očkování

Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna, a proto může být očkování během léčby přípravkem Votubia méně účinné. V průběhu léčby přípravkem Votubia nemají být k očkování použity živé vakcíny. Příkladem živých vakcín jsou: intranazální vakcína proti chřipce, vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, perorální vakcína proti dětské obrně, BCG (Bacil Calmette-Guérin) vakcína, vakcíny proti žluté zimnici, neštovicím a TY21 proti tyfu.

Radioterapie

U pacientů, kteří užívali everolimus, bylo hlášeno zesílení toxicity při radiační léčbě (viz body 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci (např. perorální, injekční nebo hormonální implantační metodu kontroly početí bez estrogeneru, progesteronovou antikoncepci, hysterektomii, podvaz vejcovodů, úplnou sexuální abstinenci, bariérové metody, nitroděložní tělísko [IUD – intrauterine device] a/nebo ženskou/mužskou sterilizaci).

Pacientům mužského pohlaví není nutné zakazovat početí.

Těhotenství

Príslušná data o použití everolimu u těhotných žen nejsou dostupná. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně embryotoxicity a fetotoxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je everolimus vylučován do lidského mateřského mléka. Bylo však zjištěno, že everolimus a/nebo jeho metabolity snadno přestupují do mléka potkaních samic (viz bod 5.3). Proto ženy, které užívají everolimus, nemají kojit během léčby a 2 týdny po poslední dávce.

Fertilita

Potenciál everolimu způsobit infertilitu u mužů a žen není známý, nicméně u pacientek byla pozorována sekundární amenorea a přidružená nerovnováha luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) (viz také bod 5.3 preklinická sledování reprodukčního systému samců a samic). Podle neklinických zjištění může být fertilita u mužů a žen léčbou everolimem oslabena (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Votubia má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, aby při řízení a obsluze strojů dbali zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby přípravkem Votubia objeví únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Tři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pilotní studie fáze III, zahrnující dvojitě zaslepené a otevřené (open-label) období léčby a nerandomizovaná, otevřená, jednoramenná studie fáze II přispěly k bezpečnostnímu profilu přípravku Votubia (n=612 včetně 409 pacientů <18 let; medián trvání expozice 36,8 měsíců [rozmezí 0,5 až 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III porovnávající podpůrnou léčbu nízkou a vysokou expozicí everolimu (nízká minimální hladina [LT] je v rozmezí 3-7 ng/ml [n=117] a vysoká minimální hladina [HT] je v rozsahu 9-15 ng/ml [n=130]) oproti placebo (n=119) u pacientů s TSC a refrakterními parciálními epileptickými záchvaty užívajících 1-3 antiepileptika. Medián trvání dvojitě zaslepeného období studie byl 18 týdnů. Kumulativní medián trvání expozice přípravku Votubia (361 pacientů, kteří užili nejmeně jednu dávku everolimu) byl 30,4 měsíců (rozmezí 0,5 až 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III s everolimem (n=79) oproti placebo (n=39) u pacientů s TSC a renálním angiomyolipomem (n=113) anebo pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (LAM) a renálním angiomyolipomem (n=5). Medián trvání zaslepené léčby ve studii byl 48,1 týdně (rozmezí 2 až 115) pro pacienty užívající přípravek Votubia a 45,0 týdně (rozmezí 9 až 115) pro pacienty užívající placebo. Kumulativní medián trvání expozice Votubii (112 pacientů, kteří užili nejmeně jednu dávku everolimu) byl 46,9 měsíců (rozmezí 0,5 až 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III s everolimem (n=78) oproti placebo (n=39) u pacientů s TSC, kteří měli SEGA, nezávisle na věku. Medián trvání zaslepené léčby ve studii byl 52,2 týdně (rozmezí 24 až 89) u pacientů užívajících přípravek Votubia a 46,6 týdně (rozmezí 14 až 88) u pacientů užívajících placebo. Kumulativní medián trvání expozice Votubii (111 pacientů, kteří užili nejmeně jednu dávku everolimu) byl 47,1 měsíců (rozmezí 1,9 až 58,3).
- **CRAD001C2485:** Jednalo se o prospektivní, otevřenou jednoramennou studii fáze II s everolimem u pacientů se SEGA (n=28). Medián trvání expozice byl 67,8 měsíců (rozmezí 4,7 až 83,2).

Nežádoucí účinky, které mají pravděpodobnou spojitost s přípravkem Votubia na základě posudků a lékařských hodnocení všech nežádoucích účinků hlášených ve výše uvedených klinických studiích, jsou popsány níže.

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt $\geq 1/10$) podle shromážděných bezpečnostních údajů jsou (řazené dle klesající četnosti): stomatitida, pyrexie, nazofaryngitida, průjem, infekce horních cest dýchacích, zvracení, kašel, vyrážka, bolest hlavy, amenorea, akné, pneumonie, infekce močových cest, sinusitida, nepravidelná menstruace, faryngitida, snížená chuť k jídlu, únava, hypercholesterolemie a hypertenze.

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3-4 (výskyt $\geq 1\%$) byly pneumonie, stomatitida, amenorea, neutropenie, pyrexie, nepravidelná menstruace, hypofosfatemie, průjem a celulitida. Stupně odpovídají CTCAE verze 3.0 a 4.03.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 3 je uveden výskyt nežádoucích účinků založený na shromážděných datech od pacientů užívajících everolimus ze tří TSC studií (včetně obou dvojitě zaslepených a případně otevřené prodloužené fáze). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle MedDRA tříd orgánových systémů. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené v TSC studiích

Infekce a infestace	
Velmi časté	Nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, pneumonie ^a , infekce močových cest, sinusitida, , faryngitida
Časté	Zánět středního ucha, celulitida, streptokoková faryngitida, virová gastroenteritida, gingivitida
Méně časté	Herpes zoster, sepse, virová bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Anémie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie
Časté	Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Insomnie, agresivita, podrážděnost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Méně časté	Porucha chuti
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Lymfedém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel
Časté	Epistaxe, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Stomatitida ^b , průjem, zvracení
Časté	Zácpa, nauzea, bolest břicha, flatulence, bolest úst, gastritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka ^c , akné
Časté	Suchá kůže, akneiformní dermatitida, svědění, alopecie
Méně časté	Angioedém
Poruchy svalové kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Rhabdomyolýza

Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi časté	Amenorea ^d , nepravidelná menstruace ^d
Časté	Menoragie, ovariální cysty, vaginální krvácení
Méně časté	Zpoždění menstruace ^d
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie, únava
Vyšetření	
Časté	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení hladiny luteinizačního hormonu v krvi, pokles tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny folikuly stimulujícího hormonu v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo ^e	Radiační recall syndrom, zesílení radiační reakce
^a	Zahrnuje pneumonii způsobenou pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Zahrnuje (velmi časté) stomatitidu, vředy v ústech, afty; (časté) vředy na jazyku, vředy na rtech a (méně časté) bolest dásní, glositidu
^c	Zahrnuje (velmi časté) vyrážku; (časté) erytematózní vyrážku, erytém a (méně časté) generalizovanou vyrážku, makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku
^d	Četnost založená na základě skupiny žen ve věku od 10 do 55 let v průběhu léčby v poolovaných datech
^e	Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích reakcí

V klinických studiích bylo použití everolimu spojeno s vážnými případy reaktivace hepatitidy B, včetně fatálních následků. Reaktivace infekce je očekávaná reakce během období imunosuprese.

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy selhání ledvin (včetně případů s fatálními následky), proteinurií a zvýšením hladiny kreatininu v séru. Doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

V klinických studiích byl everolimus spojován s případy krvácení. Ve vzácných případech byly pozorovány fatální následky v onkologických diagnózách (viz bod 4.4). Při TSC nebyly hlášeny závažné případy renálního krvácení.

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), některé měly fatální následky (viz bod 4.4).

Další závažné nežádoucí účinky zjištěné v onkologických klinických studiích a v postmarketingových spontánních hlášeních byly srdeční selhání, plicní embolismus, hluboká žilní trombóza, porucha hojení ran a hyperglykemie.

V klinických studiích a v postmarketingových spontánních hlášeních byl při konkomitantním užívání ACE inhibitorů hlášen angioedém (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V pivotní studii fáze II bylo 22 z 28 sledovaných pacientů se SEGA mladších 18 let a v pivotní studii fáze III bylo 101 ze 117 sledovaných pacientů se SEGA mladších 18 let. V pivotní studii fáze III bylo 299 z 366 sledovaných pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty mladších 18 let. Celkový typ, četnost a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u dětí a dospívajících se obecně shodovaly s těmi pozorovanými u dospělých s výjimkou infekcí, které byly hlášeny s vyšší četností a závažností u dětí do 6 let. Celkem 49 ze 137 pacientů (36 %) ve věku < 6 let mělo infekce stupně 3/4 ve srovnání se 53 pacienty z 272 (19 %) ve věku od 6 let do < 18 let a 27 pacienty z 203 (13 %) ve

věku ≥ 18 let. Dva fatální případy kvůli infekci byly hlášeny u 409 pacientů ve věku < 18 let užívajících everolimus.

Starší pacienti

Ve shromážděných bezpečnostních údajích onkologických nemocných bylo 37 % pacientů léčených everolimem ve věku 65 let nebo starších. Počet onkologických pacientů s nežádoucí reakcí vedoucí k přerušení podávání everolimu byl vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších (20 % oproti 13 %). Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění), únava, dušnost a stomatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Hlášené zkušenosti s předávkováním u lidí jsou velmi omezené. Jednotlivé dávky až do 70 mg byly podávány s přijatelnou akutní tolerabilitou.

V případech podezření na předávkování je nezbytné stanovení hladin everolimu v krvi. U všech případů předávkování musí být zahájena všeobecná podpůrná opatření. Everolimus se nepovažuje za dialyzovatelný ve významné míře (méně než 10 % bylo odstraněno během 6 hodin hemodialýzy).

Pediatrická populace

Omezený počet pediatrických pacientů byl vystaven dávám vyšším než 10 mg/m²/den. V těchto případech nebyly hlášené žádné známky akutní toxicity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EG02

Mechanismus účinku

Everolimus je selektivním inhibítozem mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). mTOR je klíčová serin/threonin kináza, jejíž aktivita je u mnoha lidských nádorů zvýšená. Everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a tvoří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice signální kaskády mTORC1 interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (S6K1) a vazebného proteinu 4E (4EBP-1) eukaryotického elongačního faktoru, které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. Everolimus může redukovat hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF).

U pacientů s TSC zvyšuje léčba everolimem hladiny VEGF-A a snižuje hladiny VEGF-D. Everolimus je účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že everolimus snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*.

Dva primární regulátory signalizace mTORC1 jsou tuberin-sklerózní komplexy 1 & 2 (TSC1, TSC2) patřící mezi onkogenní supresory. Ztráta buď TSC1 nebo TSC2 vede ke zvýšení hladiny rheb-GTP, patřící do rodiny ras GTPáz, které interagují s komplexem mTORC1 a způsobují jeho aktivaci. Aktivace mTORC1 vede ke spuštění kinázové signální cesty zahrnující aktivaci S6 kináz. Při onemocněním syndromem TSC vedou inaktivační mutace v genech TSC1 nebo TSC2 ke vzniku hamartomů kdekoli v lidském těle.

Klinická účinnost a bezpečnost

Renální angiomyolipom spojený s TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), randomizovaná, kontrolovaná studie fáze III byla provedená za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Votubia u pacientů s TSC a renálním angiomyolipomem. Pro vstup do studie bylo vyžadováno zjištění minimálně jednoho angiomyolipomu s průměrem ≥ 3 cm v největším průměru užitím CT/MRI (podle lokálního radiologického hodnocení).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt odpovědi angiomyolipomu založený na nezávislém centrálním radiologickém zhodnocení. Analýza byla stratifikována podle použití antiepileptik, která indukují enzymy, v čase randomizace (ano/ne).

Klíčové sekundární cílové parametry zahrnují dobu do progresu angiomyolipomu a četnost odpovědi kožních lézí.

Bylo randomizováno celkem 118 pacientů, 79 pro přípravek Votubia 10 mg denně a 39 pro placebo. Medián věku byl 31 let (rozmezí: 18 až 61 let; 46,6 % bylo při náboru do 30 let), 33,9% pacientů byli muži a 89,0 % pacientů bylo bílé rasy. Ze zařazených pacientů 83,1 % mělo angiomyolipomy ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % mělo bilaterální angiomyolipomy a 39,0 % podstoupilo předchozí renální embolizaci/nefrektomii, 96,6 % pacientů mělo při vstupu do studie kožní léze a 44,1 % pacientů mělo cílové SEGA (minimálně jeden SEGA ≥ 1 cm v největším průměru).

Výsledky prokázaly, že primární cíl týkající se nejlepší celkové odpovědi angiomyolipomu byl dosažen s celkově nejlepší četností odpovědi 41,8 % (95% CI: 30,8; 53,4) pro rameno s přípravkem Votubia oproti 0 % (95% CI: 0,0; 9,0) pro rameno s placebem ($p < 0,0001$) (tabulka 4).

Pacientům, kteří původně dostávali placebo, bylo umožněno přejít na léčbu everolimem v období progresu angiomyolipomu a po zjištění, že léčba everolimem byla účinnější než užívání placeba. V době finální analýzy (4 roky po poslední randomizaci pacienta) byl medián trvání expozice 204,1 týdnů (rozmezí: 2 až 278). Nejlepší celkový výskyt odpovědi angiomyolipomu vzrostl na 58,0 % (95 % CI: 48,3; 67,3), s četností stabilního onemocnění 30,4 % (tabulka 4).

U pacientů léčených everolimem nebyly v průběhu studie hlášeny žádné případy nefrektomie související s angiomyolipomem a pouze v jednom případě byla hlášena embolizace ledviny.

Tabulka 4 EXIST-2 – Odpověď angiomyolipomu

		Primární analýza ³		Finální analýza ⁴
		Votubia	Placebo	Votubia
		n=79	n=39	n=112
Primární analýza				
Četnost odpovědí angiomyolipomu^{1,2} – %		41,8	0	58,0
95% CI		30,8; 53,4	0,0; 9,0	48,3; 67,3
Nejlepší celková odpověď angiomyolipomu – %				
Odpověď		41,8	0	58,0
Stabilní onemocnění		40,5	79,5	30,4
Progrese		1,3	5,1	0,9
Nevyhodnotitelné		16,5	15,4	10,7
¹	Na základě nezávislého radiologického vyhodnocení			
²	Odpovědi angiomyolipomu byly potvrzeny opakovaným vyšetřením. Odpovědi byly definovány jako: $\geq 50\%$ snížení celkového objemu angiomyolipomu v porovnání s výchozím stavem, plus absence nového angiomyolipomu $\geq 1,0$ cm v největším průměru, plus žádné zvětšení objemu ledvin $>20\%$ od výchozího stavu, plus absence krvácení stupně ≥ 2 souvisejícího s angiomyolipomem.			
³	Primární analýza dvojité zaslepené fáze			
⁴	Finální analýza zahrnující pacienty, kteří přešli z léčby placebem; medián trvání expozice everolimu byl 204,1 týdnů			

Konzistentní léčebné účinky na četnost odpovědí u angiomyolipomu byly pozorovány ve všech hodnocených podskupinách (tj. užívání antiepileptika, které indukuje enzymy, oproti neužívání takového antiepileptika, pohlaví, věk a rasa) v primární analýze účinnosti.

V období finální analýzy došlo ke zmenšení objemu angiomyolipomu dlouhodobou léčbou přípravkem Votubia. V týdnu 12, 96 a 192 bylo pozorováno $\geq 30\%$ zmenšení objemu u 75,0 %, 80,6 % a 85,2 % léčených pacientů. Podobně ve stejném období bylo pozorováno $\geq 50\%$ zmenšení objemu u 44,2 %, 63,3 % a 68,9 % léčených pacientů.

Medián doby do progrese renálního angiomyolipomu byl 11,4 měsíce v rameni s placebem, v rameni s everolimem nebyl dosažen (HR 0,08; 95% CI: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$). Progrese byly zjištěny u 3,8 % pacientů v rameni s everolimem oproti 20,5 % v rameni s placebem. Odhadované výskyty přežití bez progrese v 6 měsících byly 98,4 % pro rameno s everolimem a 83,4 % pro rameno s placebem. V období finální analýzy nebyl dosažen medián doby do progrese angiomyolipomu. Progrese angiomyolipomu byla pozorována u 14,3 % pacientů. Odhadované výskyty přežití bez progrese angiomyolipomu ve 24 měsících a ve 48 měsících byly 91,6 % a 83,1 %.

V primární analýze pro rameno s přípravkem Votubia byl pozorován výskyt odpovědí kožních lézí 26,0 % (95% CI: 16,6, 37,2) a 0 % (95% CI: 0,0, 9,5) pro rameno s placebem ($p = 0,0002$). V období finální analýzy se výskyt odpovědí kožních lézí zvýšil na 68,2 % (95% CI: 58,5, 76,9), přičemž jeden pacient nahlásil potvrzenou kompletní klinickou odpověď kožních lézí a žádný z pacientů neměl zkušenost s progresí onemocnění jako nejlepší léčebná odpověď.

V explorativní analýze pacientů s TSC s angiomyolipomem, kteří měli také SEGA, byl výskyt SEGA odpovědi (podíl pacientů s $\geq 50\%$ snížením objemu cílové léze oproti výchozímu stavu při absenci progrese) 10,3 % v rameni s everolimem v primární analýze (oproti žádné odpovědi u 13 pacientů v rameni s placebem se SEGA lézí na počátku) a zvýšil se na 48,0 % ve finální analýze.

Následná analýza podskupin EXIST-2 (studie CRAD001M2302), prováděna v období primární analýzy, prokázala, že četnost odpovědi angiomyolipomu se snižuje pod hranici 5 ng/ml (tabulka 5).

Tabulka 5 EXIST-2 – Výskyt odpovědi angiomyolipomu podle C_{min} zprůměrované v čase, v období primární analýzy

Časově zprůměrovaná C_{min}	Počet pacientů	Výskyt odpovědi	95% konfidenční interval
≤5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
>5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Rozdíl ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Rozdíl je “≤5 ng/ml” mínus “>5 ng/ml”

SEGA spojená s TSC

Studie fáze III u pacientů se SEGA

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), randomizovaná dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze III s přípravkem Votubia porovnávaným s placebem byla provedena u pacientů se SEGA, bez ohledu na věk. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro užívání přípravku Votubia nebo odpovídajícího placeba. Pro zařazení do studie byla požadována přítomnost minimálně jedné SEGA léze o velikosti ≥1,0 cm v nejdelším průměru určená užitím MRI (na základě lokálního radiologického hodnocení). Dále byla pro vstup vyžadována sériová radiologická evidence růstu SEGA, výskyt nové léze SEGA ≥1 cm v nejdelším průměru, nebo nový anebo zhoršující se hydrocefalus.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt SEGA odpovědi založený na nezávislém centrálním radiologickém zhodnocení. Analýza byla stratifikována podle použití antiepileptik, která indukují enzymy, v čase randomizace (ano/ne).

Klíčové sekundární parametry v hierarchickém pořadí sledování zahrnovaly absolutní změnu četností veškerých epileptických záchvatů během 24hodinového EEG od výchozího stavu do 24. týdne, doby do progresu SEGA a výskytu odpovědi kožních lézí.

Celkem bylo randomizováno 117 pacientů, 78 pro přípravek Votubia a 39 pro placebo. Obě léčebná ramena byla obecně dobře vyvážená s ohledem na demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu a anamnézu předchozí léčby SEGA. V celkové patientské populaci tvořili 57,3 % muži a 42,7 % ženy. Medián věku pro celkovou populaci byl 9,5 roku (věkové rozmezí pro rameno s přípravkem Votubia: 1,0 až 23,9; věkové rozmezí pro rameno s placebem: 0,8 až 26,6), 69,2 % pacientů bylo ve věku 3 až <18 let a 30,8 % bylo při náboru mladších 3 let.

Celkem 79,5 % zařazených pacientů mělo bilaterální SEGA léze, 42,7 % pacientů mělo ≥2 cílové léze SEGA, 25,6 % pacientů mělo spodní růst, 9,4 % pacientů mělo radiologický průkaz hluboké parenchymatózní invaze, 6,8 % pacientů mělo radiologický průkaz hydrocefalu a 6,8 % pacientů podstoupilo předchozí chirurgický zákrok pro SEGA. Celkem 94,0 % pacientů mělo kožní léze ve výchozím stavu a 37,6 % pacientů mělo cílové renální léze/angiomyolipomy (nejméně jeden angiomyolipom ≥1 cm v nejdelším průměru).

Medián trvání léčby v zaslepené fázi studie byl 9,6 měsíce (rozmezí: 5,5 až 18,1) u pacientů užívajících přípravek Votubia a 8,3 měsíců (rozmezí: 3,2 až 18,3) u pacientů užívajících placebo.

Výsledky prokázaly, že přípravek Votubia byl superiorní vůči placebu v primárním cílovém parametru nejlepší celkové odpovědi SEGA ($p < 0,0001$). Výskyt odpovědi byl 34,6 % (95% CI: 24,2, 46,2) v rameni s Votubií oproti 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) v rameni s placebem (tabulka 6). Navíc všech 8 pacientů v rameni s Votubií, kteří měli radiologický průkaz hydrocefalu ve výchozím stavu, dosáhlo snížení objemu mozkových komor.

Pacientům, kteří původně dostávali placebo, bylo umožněno přejít na léčbu everolimem v období progresu SEGA a po zjištění, že léčba everolimem byla účinnější než užívání placebo. Všichni pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku everolimu byli sledováni do vysazení léčivého přípravku nebo do ukončení studie. V době finální analýzy byl medián trvání expozice u všech těchto pacientů 204,9 týdnů (rozmezí: 8,1 až 253,7). Nejlepší celkový výskyt odpovědi SEGA vzrostl při finální analýze na 57,7 % (95 % CI: 47,9, 67,0).

U žádného pacienta v průběhu celé studie nebyl potřebný chirurgický zákrok pro SEGA.

Tabulka 6 EXIST-1 – odpověď SEGA

	Primární analýza ³			Finální analýza ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	p-hodnota	Votubia n=111
Výskyt odpovědi SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Nejlepší celková odpověď SEGA - (%)				
Odpověď	34,6	0		57,7
Stabilní onemocnění	62,8	92,3		39,6
Progrese	0	7,7		0
Nevyhodnotitelné	2,6	0		2,7

¹ podle nezávislého centrálního radiologického hodnocení

² SEGA odpovědi byly potvrzené opakovaným snímkováním. Odpověď byla definovaná jako: $\geq 50\%$ snížení celkového objemu SEGA oproti výchozímu stavu, plus žádné jednoznačné zhoršení necílových SEGA lézí, plus absence nového SEGA ≥ 1 cm v nejdelším průměru plus žádný nový nebo zhoršující se hydrocefalus.

³ Primární analýza dvojité zaslepené fáze

⁴ Finální analýza zahrnující pacienty, kteří přešli z léčby placebem; medián trvání expozice everolimu byl 204,9 týdnů

Konzistentní léčebné výsledky byly pozorovány ve všech hodnocených podskupinách (např. použití antiepileptik indukujících aktivitu enzymů oproti nepoužití antiepileptika indukujícího aktivitu enzymů, pohlaví a věk) primární analýzy.

Během dvojité zaslepené fáze bylo patrné zmenšení objemu SEGA během úvodních 12 týdnů léčby přípravkem Votubia: u 29,7 % (22/74) pacientů došlo k $\geq 50\%$ zmenšení objemu a u 73,0 % (54/74) došlo k $\geq 30\%$ zmenšení objemu. Trvalé zmenšení bylo patrné: ve 24. týdnu mělo 41,9 % (31/74) pacientů $\geq 50\%$ zmenšení a 78,4 % (58/74) pacientů $\geq 30\%$ zmenšení objemu SEGA.

U osob léčených everolimem (n = 111) ve studii, včetně pacientů, kteří přešli ze skupiny s placebem, přetrvávala odpověď nádoru, která byla dosažena již po 12 týdnech léčby everolimem, i v pozdějších časových bodech. Podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 50% zmenšení objemu SEGA, byl 45,9 % (45/98) v 96. týdnu a 62,1 % (41/66) v 192. týdnu od začátku léčby. Obdobně, podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 30% snížení množství SEGA byl 71,4 % (70/98) v 96. týdnu a 77,3 % (51/66) v 192. týdnu od začátku léčby.

Analýza prvního klíčového sekundárního cílového parametru, změny četnosti záchvatů byla neprůkazná; tudíž navzdory skutečnosti, že pozitivní výsledky byly zjištěny ve dvou následujících sekundárních cílových parametrech (doba do progresu SEGA a výskyt odpovědi kožních lézí), nemohou být formálně uznány jako statisticky signifikantní.

Medián doby do progresu SEGA založený na centrálním radiologickém hodnocení nebyl dosažen v žádném rameni léčby. Progrese byly pozorovány pouze v rameni s placebem (15,4 %; p=0,0002). Odhadovaný výskyt bez progresu v měsíci 6 byl 100 % v rameni s Votubií a 85,7 % v rameni s placebem. Dlouhodobé sledování pacientů randomizovaných do skupiny s everolimem či do skupiny s placebem, kde pacienti později přešli na everolimus, prokázalo přetrvávající odpověď.

V době primární analýzy Votubia prokázala klinicky významné zlepšení odpovědi kožních lézí ($p=0,0004$), s výskytem odpovědi 41,7 % (95 % CI: 30,2, 53,9) v rameni s Votubií a 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) v rameni s placebem. V době finální analýzy se výskyt odpovědi kožních lézí zvýšil na 58,1 % (95 % CI: 48,1, 67,7).

Studie fáze II u pacientů se SEGA

Byla provedena prospektivní, otevřená jednoramenná studie fáze II (studie CRAD001C2485) za účelem vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku Votubia u pacientů se SEGA. Pro vstup do studie byl vyžadován opakovaný radiologický průkaz růstu SEGA.

Primárním cílovým parametrem účinnosti během základní 6měsíční fáze léčby byly změny v objemu SEGA stanovené nezávislým centrálním radiologickým hodnocením. Po základní fázi léčby mohl být pacient převeden do prodloužené fáze, kde byly objemy SEGA hodnoceny každých 6 měsíců.

Přípravek Votubia užívalo celkem 28 pacientů; průměrný věk byl 11 let (rozmezí 3 až 34), 61 % mužů, 86 % bělochů. Třináct pacientů (46%) mělo sekundární menší SEGA, včetně 12 v protilehlé komoře.

Objem primárního SEGA se snížil v měsíci 6 oproti výchozímu stavu ($p<0,001$ [viz tabulka 7]). U žádného pacienta se nevyvinuly nové léze, zhoršení hydrocefalu nebo zvýšený intrakraniální tlak a žádný nevyžadoval chirurgickou resekci nebo jinou léčbu SEGA.

Tabulka 7 Změna objemu primárního SEGA v průběhu času

Objem SEGA (cm ³)	Nezávislé centrální hodnocení						
	Výchozí stav n=28	Měsíc 6 n=27	Měsíc 12 n=26	Měsíc 24 n=24	Měsíc 36 n=23	Měsíc 48 n=24	Měsíc 60 n=23
Objem primárního tumoru							
Průměr	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standardní odchylka)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Medián	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Rozmezí	0,49 - 14, 23	0,31 - 7,9 8	0,29 - 8,1 8	0,20 - 4,6 3	0,22 - 6,5 2	0,18 - 4,1 9	0,21 - 4,3 9
Snížení od výchozího stavu							
Průměr		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standardní odchylka)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Medián		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Rozmezí		0,06 - 6,2 5	0,02 - 6,0 5	-0,55 - 9, 60	0,15 - 7,7 1	0,00 - 10, 96	- 0,74 - 9,8 4
Procentuální snížení od výchozího stavu, 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)
Žádná změna		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Zvýšení		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robustnost a konzistence primární analýzy byla podložena:

- změnou v objemu primárního SEGA podle hodnocení v místě zkoušejícího ($p < 0,001$), 75,0 % pacientů se snížením o ≥ 30 % a 39,3 % pacientů se snížením o ≥ 50 %
- změnou v objemu celkového SEGA podle hodnocení v nezávislém centru ($p < 0,001$) nebo podle hodnocení v místě zkoušejícího ($p < 0,001$).

Jeden pacient splnil předem specifikovaná kritéria pro úspěch léčby ($>75\%$ snížení objemu SEGA) a byl dočasně vyřazen z terapie ve studii, nicméně nový růst SEGA byl zřejmý při dalším hodnocení za 4,5 měsíce a léčba byla znovu zahájena.

Dlouhodobé sledování s mediánem trvání 67,8 měsíců (rozmezí: 4,7 až 83,2) prokázalo trvalou účinnost.

Ostatní studie

Stomatitida je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených přípravkem Votubia (viz body 4.4 a 4.8). V postmarketingové jednoramenné studii u postmenopauzálních žen s pokročilým nádorem prsu ($n=92$) byla k redukci výskytu a závažnosti stomatitidy pacientkám v době zahájení léčby Afinitorem (everolimus, 10 mg denně) a exemestanem (25 mg denně) podávána topická léčba orálním roztokem dexamethasonu 0,5 mg/5 ml bez alkoholu jako výplach úst (4 krát denně během prvních 8 týdnů léčby). Výskyt stomatitidy stupně ≥ 2 v týdnu 8 byl 2,4 % ($n=2/85$ hodnotitelných pacientů), což bylo méně než dříve hlášený výskyt. Výskyt stomatitidy stupně 1 byl 18,8 % ($n=16/85$) a nebyl hlášen žádný případ stomatitidy stupně 3 nebo 4. Celkový bezpečnostní profil v této studii byl shodný s profilem everolimu známým v onkologických a TSC indikacích, s výjimkou mírně zvýšené četnosti orální kandidózy, která byla hlášena u 2,2 % (2/92) pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Votubia u všech podskupin pediatrické populace s angiomyolipomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Votubia u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s refrakterními epileptickými záchvaty spojenými s TSC (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U pacientů s pokročilými solidními nádory bylo za podmínek nalačno nebo po lehkém jídle bez tuků dosaženo maximální koncentrace ($C_{\max}$) everolimu v mediánu času 1 hodiny po denním podání 5 a 10 mg everolimu. $C_{\max}$ je v rozmezí 5 a 10 mg závislá na dávce. Everolimus je substrátem a středně silným inhibitorem PgP.

Vliv potravy

U zdravých jedinců snížilo jídlo s vysokým obsahem tuků systémovou expozici přípravku Votubia 10 mg tablety (měřeno plochou pod křivkou AUC) o 22 % a maximální koncentraci v krvi $C_{\max}$ o 54 %. Jídlo s mírným obsahem tuků snížilo AUC o 32 % a $C_{\max}$ o 42 %.

U zdravých jedinců užívajících jednorázovou dávku 9 mg (3 x 3 mg) suspenze přípravku Votubia dispergovatelné tablety snížilo jídlo s vysokým obsahem tuků AUC o 11,7 % a maximální koncentraci v krvi $C_{\max}$ o 59,8 %. Jídlo s mírným obsahem tuků snížilo AUC o 29,5 % a $C_{\max}$ o 50,2 %.

Jídlo však nemělo zjevný účinek na časový profil koncentrace postabsorpční fáze 24 hodin po podání jakékoli lékové formy.

Relativní biologická dostupnost/bioekvivalence

Ve studii relativní biologické dostupnosti byla AUC_{0-inf} pro 5 x 1 mg tablet everolimu podávaných jako suspenze ve vodě ekvivalentní k 5 x 1 mg tablet everolimu podávaných jako neporušené tablety a C_{max} pro 5 x 1 mg tablet everolimu v suspenzi byla 72 % pro 5 x 1 mg neporušených tablet everolimu.

V bioekvivalenční studii byla AUC_{0-inf} pro 5 mg dispergovatelných tablet podaných jako suspenze ve vodě ekvivalentní k 5 x 1 mg neporušených tablet everolimu a C_{max} pro 5 mg dispergovatelných tablet v suspenzi byla 64 % pro 5 x 1 mg neporušených tablet everolimu.

Distribuce

Distribuční poměr krev/plazma everolimu, který je závislý na koncentraci v rozmezí 5 až 5000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Přibližně 20 % koncentrace everolimu v krvi se u pacientů s nádorem užívajících přípravek Votubia v dávce 10 mg/den nachází v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 74 %, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s pokročilými solidními nádory byl distribuční objem V_d 191 l pro zdánlivý centrální kompartment a 517 l pro zdánlivý periferní kompartment.

Preklinické studie u potkanů prokazují:

- Rychlé vychytávání everolimu v mozku následované pomalým vyplavováním
- Radioaktivní metabolity $[3H]$ everolimu nepřekračují významnou měrou hematoencefalickou bariéru
- Na dávce závislou penetraci everolimu do mozku, která je v souladu s hypotézou saturace efluxní pumpy přítomné v kapilárních endoteliálních buňkách v mozku
- Souběžné podávání PgP inhibitoru cyklosporinu zvyšuje expozici everolimu v kůži mozkové, která je shodná s inhibicí PgP v hematoencefalické bariéře.

O distribuci everolimu v lidském mozku nejsou dostupná žádná klinická data. Preklinické studie u potkanů prokázaly distribuci do mozku po podání intravenózní i perorální cestou.

Biotransformace

Everolimus je substrátem CYP3A4 a PgP. Po perorálním podání je everolimus hlavní cirkulující složkou v lidské krvi. V lidské krvi bylo detekováno šest hlavních metabolitů everolimu zahrnujících tři monohydroxylované metabolity, dva hydrolytické produkty s otevřeným kruhem a fosfatidylcholinový konjugát everolimu. Tyto metabolity byly také identifikovány u zvířecích druhů použitých ve studiích toxicity a prokázaly přibližně 100násobně nižší účinnost oproti samotnému everolimu. Z tohoto důvodu je everolimus považován za látku odpovědnou za většinu celkové farmakologické aktivity.

Eliminace

Průměr CL/F everolimu po dávce 10 mg denně byl u pacientů s pokročilými solidními nádory 24,5 l/hod. Průměrný eliminační poločas everolimu je přibližně 30 hodin.

U pacientů s nádory nebyly provedeny žádné specifické studie vylučování. Jsou však dostupné údaje ze studií u pacientů po transplantaci. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného everolimu v kombinaci s cyklosporinem bylo 80 % radioaktivity nalezeno ve stolici a pouze 5 % bylo vyloučeno močí. Původní léčivá látka nebyla detekována ani ve stolici, ani v moči.

Farmakokinetika v rovnovážném stavu

Po podání everolimu pacientům s pokročilými solidními nádory byla $AUC_{0-\tau}$ v rovnovážném stavu v rozmezí dávek 5 až 10 mg denně na dávce závislá. Rovnovážného stavu bylo dosaženo během 2 týdnů. C_{max} je v rozmezí dávek 5 až 10 mg úměrná dávce. t_{max} je dosaženo za 1 až 2 hodiny po podání dávky. V rovnovážném stavu byla významná korelace mezi $AUC_{0-\tau}$ a nejnižší koncentrací po předchozí dávce.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Bezpečnost, tolerabilita a farmakokinetika přípravku Votubia byly hodnoceny ve dvou studiích s jednorázovým perorálním podáním tablet Votubia u 8 a 34 dospělých subjektů s poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater.

V první studii byla u 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) průměrná hodnota AUC everolimu dvakrát vyšší oproti hodnotě zjištěné u 8 subjektů s normální funkcí jater.

Ve druhé studii s 34 subjekty s různým poškozením funkce jater porovnávanými se zdravými dobrovolníky došlo u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) k 1,6násobnému zvýšení expozice (tj. AUC_{0-inf}), u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) k 3,3násobnému zvýšení expozice a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) k 3,6násobnému zvýšení expozice.

Simulace farmakokinetiky opakovaného podávání podporuje doporučené dávkování u subjektů s poruchou funkce jater na základě jejich Child-Pugh klasifikace.

Na základě výsledků dvou studií je u pacientů s poruchou funkce jater doporučená úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze 170 pacientů s pokročilými solidními nádory nebyl zjištěn významný vliv clearance kreatininu (25-178 ml/min) na CL/F everolimu. Porucha funkce ledvin po transplantaci (clearance kreatininu v rozmezí 11-107 ml/min) neovlivnila farmakokinetiku everolimu u transplantovaných pacientů.

Pediatrická populace

U pacientů se SEGA byla C_{min} everolimu v rozmezí dávek od 1,35 mg/m² do 14,4 mg/m² přibližně přiměřená dávce.

U pacientů se SEGA byl geometrický průměr hodnot C_{min} normalizovaný na mg/m² dávky u pacientů do 10 let a u pacientů ve věku 10-18 let nižší o 54 % respektive o 40 % než tyto hodnoty zjištěné u dospělých pacientů (>18 let věku), což naznačuje, že clearance everolimu byla vyšší u mladších pacientů. Omezené množství údajů u pacientů do 3 let (n=13) naznačuje, že clearance vztahovaná k ploše povrchu těla (BSA) je přibližně 2krát vyšší u pacientů s malým tělesným BSA (BSA 0,556 m²) než u dospělých. Proto se předpokládá, že by ustáleného stavu mohlo být u pacientů do 3 let dosaženo dříve (viz bod 4.2 doporučená dávkování).

Farmakokinetika everolimu nebyla studována u pacientů mladších než 1 rok. Uvádí se však, že aktivita CYP3A4 je při narození snížena a zvyšuje se během prvního roku života, což by mohlo ovlivňovat clearance u této skupiny pacientů.

Populační farmakokinetická analýza zahrnující 111 pacientů se SEGA v rozmezí od 1,0 do 27,4 let (včetně 18 pacientů ve věku od 1 do méně než 3 let s BSA 0,42 m² až 0,74 m²), ukázala, že clearance vztahovaná k ploše tělesného povrchu je obecně vyšší u mladších pacientů. Populační farmakokinetické modelové studie ukázaly, že u pacientů do 3 let je nutná počáteční dávka 7 mg/m² k dosažení C_{min} v rozmezí 5 až 15 ng/ml. Z toho důvodu se u skupiny pacientů se SEGA ve věku od 1 do méně než 3 let doporučuje vyšší počáteční dávka 7 mg/m² (viz bod 4.2).

Starší pacienti

V populačním farmakokinetickém hodnocení u pacientů s nádory nebyl po perorálním podání zjištěn významný vliv věku (27-85 roků) na clearance everolimu.

Etnická příslušnost

U pacientů s nádory a podobnou funkcí jater byla clearance po perorálním podání (CL/F) u japonské i bělošské populace podobná. Na základě analýz populační farmakokinetiky je u transplantovaných pacientů černošské populace po perorálním podání clearance (CL/F) v průměru o 20 % vyšší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinický bezpečnostní profil everolimu byl hodnocen na myších, potkanech, miniprasatech, opicích a králících. Hlavními cílovými orgány byly u několika druhů reprodukční orgány samců a samic (degenerace testikulárních tubulů, snížený obsah spermií v nadvarlatech, atrofie dělohy); plíce (zvýšení počtu alveolárních makrofágů) u potkanů a myši; pankreas (degranulace exokrinních buněk u opic, vakuolizace exokrinních buněk u miniprasat a degenerace buněk ostrůvků pankreatu u opic) a oči (zákal přední části čočky) pouze u potkanů. Menší změny v ledvinách byly pozorovány u potkanů (exacerbace ukládání na věku závisícího lipofuscinu v tubulárním epitelu a narůstání hydronefrózy) a u myši (exacerbace dosavadních lézí). U opic a miniprasat nebyly pozorovány žádné známky toxicity ledvin.

Everolimus patrně může způsobit spontánní exacerbaci základního onemocnění (chronickou myokarditidu u potkanů, infekci virem Cocksackie v plazmě a srdci u opic, zamoření zažívacího traktu kokcidii u miniprasat, kožní léze u myši a opic). Tyto nálezy byly obvykle pozorovány při hladinách systémové expozice v rozmezí terapeutické expozice nebo vyšší, s výjimkou nálezů u potkanů, které se vzhledem k vysoké tkáňové distribuci vyskytly i při expozici nižší, než je terapeutická.

Ve studii fertility potkaních samců byla testikulární morfologie ovlivněna při dávkách 0,5 mg/kg a vyšších. Motilita spermií, jejich počet a plazmatické hladiny testosteronu byly sníženy při dávce 5 mg/kg, která je v rozmezí terapeutické expozice a která způsobila pokles fertility samců. V tomto případě byla prokázána reverzibilita.

Ve studiích na zvířatech reprodukční fertilita samic nebyla ovlivněna. Nicméně perorální dávky everolimu u samic potkanů v dávkách $\geq 0,1$ mg/kg (přibližně 4% AUC_{0-24h} u pacientů léčených denní dávkou 10 mg) vedly ke zvýšení preimplantační ztráty.

Everolimus přestupoval přes placentu a působil toxicky na plod. U potkanů everolimus způsobil embryo/fetotoxicitu při systémové expozici nižší než terapeutické, což se projevilo úmrtím plodů a poklesem jejich hmotnosti. Incidence změn na skeletu a malformací (např. rozštěp sternu) byly zvýšeny při dávkách 0,3 a 0,9 mg/kg. U králíků se embryotoxicita projevila zvýšením pozdních resorpcí.

Ve studiích toxicity u juvenilních potkanů zahrnovala systémová toxicita snížení přírůstků tělesné hmotnosti, spotřeby potravy a zpožděné dosažení některých vývojových parametrů s úplnou nebo částečnou úpravou po ukončení podávání. Zdá se, že nejsou signifikantní rozdíly ve vnímavosti juvenilních zvířat k nežádoucím účinkům everolimu v porovnání s dospělými jedinci s možnou výjimkou nálezů na čočkách specifických pro potkany (kdy se zdají být mladá zvířata vnímavější). Studie toxicity u juvenilních opic neprokázala významnou toxicitu.

Studie genotoxicity, pokrývající relevantní cíle sledování genotoxicity, neprokázaly klastogenní nebo mutagenní účinky. Podávání everolimu po dobu až 2 let v nejvyšších dávkách nenaznačilo u myši a potkanů žádný onkogenní potenciál. Tyto dávky odpovídají 4,3 a 0,2násobku očekávané klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxytoluen (E 321)
Magnesium-stearát
Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Krospovidon typ A
Laktosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PA/Al/PVC jednodávkový perforovaný blistr obsahující 10 x 1 tabletu.

Votubia 2,5 mg tablety

Balení obsahují 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Votubia 5 mg tablety

Balení obsahují 30 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Votubia 10 mg tablety

Balení obsahují 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Objem topické absorpce everolimu není známý. Proto se ošetřovatelům doporučuje vyhnout se kontaktu se suspenzí. Před a po přípravě suspenze je nutné si pečlivě umýt ruce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Votubia 2,5 mg tablety

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tablety

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tablety

EU/1/11/710/006-008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. září 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 23. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety
Votubia 2 mg dispergovatelné tablety
Votubia 3 mg dispergovatelné tablety
Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 0,98 mg monohydrátu laktosy.

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 2 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 1,96 mg monohydrátu laktosy.

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 3 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 2,94 mg monohydrátu laktosy.

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje 4,90 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta.

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety

Bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety o velikosti přibližně 7,1 mm v průměru, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy, s vyrytým “D1” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety

Bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety o velikosti přibližně 9,1 mm v průměru, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy, s vyrytým “D2” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety

Bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety o velikosti přibližně 10,1 mm v průměru, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy, s vyrytým “D3” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

Bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety o velikosti přibližně 12,1 mm v průměru, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy, s vyrytým “D5” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Refrakterní epileptické záchvaty spojené s komplexem tuberózní sklerózy (tuberous sclerosis complex, TSC)

Přípravek Votubia je indikován jako přídatná léčba pacientů od 2 let a starších s refrakterními parciálními epileptickými záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní spojenými s TSC.

Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA) spojený s TSC

Přípravek Votubia je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se SEGA spojeným s TSC, kteří vyžadují terapeutický zásah, ale nejsou vhodní k chirurgickému zákroku.

Důkaz účinnosti je založený na analýze změny objemu SEGA. Další klinický benefit, jako je zlepšení příznaků spojených s onemocněním, nebyl prokázán.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Votubia má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou pacientů s TSC a sledováním terapeutických hladin léčivého přípravku.

Dávkování

K dosažení optimálního terapeutického účinku je potřebná pečlivá titrace. Tolerované a účinné dávky mohou být u jednotlivých pacientů různé. Souběžná antiepileptická terapie může ovlivnit metabolismus everolimu a může přispět k této rozdílnosti (viz bod 4.5).

Dávkování je individuální na základě výpočtu plochy povrchu těla (BSA) za použití Duboisova vzorce, kdy tělesná hmotnost (W) je v kilogramech a výška (H) je v centimetrech:

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

Počáteční dávka a cílová minimální koncentrace u SEGA spojeného s TSC

Doporučená počáteční dávka přípravku Votubia k léčbě pacientů se SEGA je 4,5 mg/m². Vyšší počáteční dávka 7 mg/m² se doporučuje u pacientů od 1 do 3 let a to na základě farmakokinetických simulací (viz bod 5.2). K dosažení požadované dávky mohou být kombinovány různé síly přípravku Votubia dispergovatelné tablety.

Doporučená dávkování pro pediatrické pacienty jsou shodná s dávkami pro dospělou populaci se SEGA s výjimkou pacientů v rozmezí od 1 roku do méně než 3 let a pacientů s poruchou funkce jater (viz část “Porucha funkce jater” níže a bod 5.2).

Počáteční dávka a cílová minimální koncentrace u pacientů s refrakterními epileptickými záchvaty spojenými s TSC

Doporučená počáteční dávka přípravku Votubia k léčbě pacientů s epileptickými záchvaty je uvedena v tabulce 1. Pro dosažení požadované dávky je možné kombinovat různé síly přípravku Votubia dispergovatelné tablety.

Tabulka 1 Počáteční dávka přípravku Votubia u pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty

Věk	Počáteční dávka bez souběžného podávání induktorů CYP3A4/PgP	Počáteční dávka se souběžným podáváním induktorů CYP3A4/PgP
<6 let	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 let	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Doporučené dávkování pro pediatrické pacienty s epileptickými záchvaty jsou shodná s dávkami pro dospělé populaci s výjimkou pacientů v rozmezí od 2 let do méně než 6 let (viz tabulka 1 výše) a pacientů s poruchou funkce jater (viz část "Porucha funkce jater" níže a bod 5.2).

Sledování hladin léku

Minimální koncentrace everolimu v plné krvi má být stanovena alespoň 1 týden po zahájení léčby. Dávka má být titrována tak, aby bylo dosaženo minimálních koncentrací 5 až 15 ng/ml. K docílení optimální účinnosti může být dávka zvýšena pro dosažení vyšší minimální koncentrace v cílovém rozmezí, podmínkou je snášenlivost.

Titrace

Individuální dávkování má být titrováno postupným navýšením dávky vždy o 1 až 4 mg až do dosažení cílové minimální koncentrace pro optimální terapeutický účinek. Při titraci dávky je nutné vzít v úvahu účinnost, bezpečnost, souběžnou medikaci a aktuální minimální koncentraci. Individuální titrace dávky je založena na jednoduchém výpočtu:

$$\text{Nová dávka everolimu} = \text{současná dávka} \times (\text{cílová koncentrace} / \text{stávající koncentrace})$$

Příklad: Současná dávka pacienta na základě BSA je 4 mg při koncentraci 4 ng/ml v rovnovážném stavu. Aby bylo dosaženo cílové koncentrace nad spodním limitem $C_{\min}$ 5 ng/ml, např. 8 ng/ml, nová dávka everolimu bude 8 mg (což představuje nárůst o 4 mg oproti aktuální denní dávce).

Dlouhodobé sledování

U pacientů s TSC, kteří mají SEGA, má být stanoven objem SEGA přibližně 3 měsíce po zahájení léčby přípravkem Votubia s následnou úpravou dávky po posouzení změn objemu SEGA, odpovídajících minimálních koncentrací a snášenlivosti.

U pacientů s TSC, kteří mají SEGA a u pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty, musí být po dosažení stabilní dávky minimální koncentrace sledovány během celé doby trvání léčby po 3 až 6 měsících u pacientů s měnící se BSA a u pacientů se stabilní BSA po 6 až 12 měsících.

Léčba má probíhat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

V případě vynechání dávky pacient nemá užít vynechanou dávku dodatečně, ale má užít až příští předepsanou dávku v obvyklou dobu.

Úpravy dávky při výskytu nežádoucích účinků

Zvládnutí závažných nebo netolerovatelných suspektních nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné snížení dávky a/nebo přerušení léčby přípravkem Votubia. U nežádoucích účinků stupně 1 není obvykle vyžadována úprava dávky. Pokud je vyžadováno snížení dávky, doporučená dávka je přibližně o 50 % nižší než denní dávka podávaná dříve. Pro snížení dávky pod nejnížší dostupnou sílu přípravku musí být zváženo dávkování obden.

Tabulka 2 shrnuje doporučení pro úpravy dávky pro specifické nežádoucí účinky (viz také bod 4.4).

Tabulka 2 Doporučení pro úpravy dávky přípravku Votubia

Nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava dávky přípravku Votubia
Neinfekční pneumonitida	Stupeň 2	Zvážit přerušení léčby, dokud se příznaky nezlepší na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka. Ukončit léčbu, pokud nedojde k zotavení během 4 týdnů.
	Stupeň 3	Přerušit léčbu, dokud se příznaky nezlepší na stupeň ≤ 1 . Zvážit znovu zahájení léčby přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka. Pokud se znovu objeví toxicita na stupni 3, zvážit ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia.
Stomatitida	Stupeň 2	Dočasné přerušení podávání až do zotavení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia. Pokud se stomatitida objeví znovu na stupni 2, přerušit podávání do zotavení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou o přibližně 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 3	Dočasné přerušení do zlepšení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou o přibližně 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia
Jiné nehematologické toxicity (s výjimkou metabolických příhod)	Stupeň 2	Pokud je toxicita tolerovatelná, není vyžadována úprava dávky. Pokud je toxicita netolerovatelná, přerušit dočasně léčbu do zlepšení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 2, přerušit léčbu přípravkem Votubia do zlepšení na stupeň ≤ 1 . Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 3	Dočasné přerušení léčby až do zotavení na stupeň ≤ 1 . Zvážit znovu zahájení léčby přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 3, zvážit ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia.
Metabolické příhody (např. hyperglykemie, dyslipidemie)	Stupeň 2	Není vyžadovaná úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasné přerušení dávky. Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia.

Trombocytopenie	Stupeň 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia.
	Stupeň 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
Neutropenie	Stupeň 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Není vyžadovaná úprava dávky.
	Stupeň 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu stejnou dávkou přípravku Votubia.
	Stupeň 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
Febrilní neutropenie	Stupeň 3	Dočasné přerušení dávky do zotavení na stupeň ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) a vymizení horečky. Znovu zahájit léčbu přípravkem Votubia dávkou přibližně o 50 % nižší, než byla předchozí podávaná denní dávka.
	Stupeň 4	Ukončit léčbu přípravkem Votubia
¹ Odstupňování založené na National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Sledování terapeutických hladin léku

Je **vyžadováno** sledování hladin léku pomocí vyšetření koncentrací everolimu v krvi validovanou metodou. Minimální koncentrace mají být stanoveny nejméně 1 týden po zahajovací dávce, po jakékoli změně dávkování nebo lékové formy, po zahájení či změně souběžného podávání CYP3A4 inhibitorů (viz body 4.4 a 4.5) nebo po jakékoli změně stavu funkce jater (Child-Pugh) (viz část “Porucha funkce jater” níže a bod 5.2). Minimální koncentrace mají být stanoveny 2 až 4 týdny po zahájení či změně souběžného podávání induktorů CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5), protože je třeba vzít v úvahu přirozený poločas rozpadu indukovaných enzymů. Pokud je to možné, mají být při sledování hladin léku během léčby použita stejná laboratorní vyšetření a laboratoř.

Přechod na jinou lékovou formu

Přípravek Votubia je dostupný ve dvou lékových formách: tablety a dispergovatelné tablety. Votubia tablety a Votubia dispergovatelné tablety se **nesmí** zaměňovat. Tyto dvě lékové formy se nesmí kombinovat za účelem dosažení požadované dávky. Musí být užívána pouze jedna z lékových forem, která je vhodná pro danou indikaci.

Při přechodu na jinou lékovou formu musí být dávka upravena na nejbližší sílu v miligramech nové lékové formy a minimální koncentrace everolimu mají být stanoveny alespoň 1 týden po změně (viz část “Sledování terapeutických hladin léku” výše).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pacienti <18 let:

Přípravek Votubia se nedoporučuje pacientům do 18 let se SEGA nebo refrakterními epileptickými záchvaty, pokud mají zhoršenou funkci jater.

Pacienti ≥ 18 let:

- Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A): 75 % doporučené počáteční dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено k nejbližší síle)
- Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh B): 50 % doporučené počáteční dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено k nejbližší síle)
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C): Přípravek Votubia je doporučen pouze v případě, že požadovaný přínos převažuje nad rizikem. V tomto případě nesmí být překročeno 25 % dávky vypočtené na základě BSA (zaokrouhлено k nejbližší síle).

Nejméně 1 týden po jakékoli změně stavu funkce jater (Child-Pugh) mají být vyhodnoceny minimální koncentrace everolimu v krvi.

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetické vlastnosti přípravku Votubia u dětí do 1 roku s TSC spojeným se SEGA nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz body 5.1 a 5.2).

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetický profil přípravku Votubia u dětí do 2 let s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Výsledky klinických studií neprokázaly žádný vliv přípravku Votubia na růst a pubertální vývoj.

Způsob podání

Přípravek Votubia musí být podáván perorálně jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu, důsledně buď vždy s jídlem, nebo vždy bez jídla (viz bod 5.2).

Votubia dispergovatelné tablety se musí užívat pouze jako suspenze a nesmí být polykány celé, rozkousané nebo rozdrcené. Suspenze může být připravena v perorální stříkačce nebo v malé sklenici. Pozornost musí být věnována tomu, aby byla užita celá dávka.

Suspenze musí být podána okamžitě po přípravě. Pokud není podána do 30 minut po přípravě při použití perorální stříkačky nebo do 60 minut při použití malé sklenice, musí být suspenze zlikvidována a musí být připravena nová suspenze (viz bod 6.3). Jako rozpouštědlo smí být použita pouze voda.

Další detaily přípravy najdete v bodu 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neinfekční pneumonitida

Neinfekční pneumonitida je skupinový účinek derivátů rapamycinu, včetně everolimu. Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění) byla popisována velmi často u pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC – renal cell carcinoma), kteří užívali everolimus (viz bod 4.8). Některé případy byly závažné a ve vzácných případech fatální. O diagnóze neinfekční pneumonitidy se má uvažovat u pacientů s přítomností nespecifických respiračních příznaků a projevů, jako jsou hypoxie, pleurální výpotek, kašel nebo dušnost, a u kterých byly odpovídajícími způsoby vyšetřeny a vyloučeny infekce, nádorová onemocnění a jiné nemedicínské příčiny. Při diferenciální diagnóze neinfekční pneumonitidy (viz část “Infekce” níže) mají být vyloučeny oportunní infekce, jako je pneumonie způsobená pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili výskyt jakýchkoli nových respiračních příznaků nebo jejich zhoršení.

Pacienti, u kterých se vyvinou radiologické změny připomínající neinfekční pneumonitidu a mají málo příznaků nebo žádné příznaky, mohou pokračovat v léčbě přípravkem Votubia bez úpravy dávkování. Jestliže jsou příznaky středně těžké, má se uvažovat o přerušení léčby, a to až do zlepšení příznaků. Může být indikováno použití kortikosteroidů. Podávání přípravku Votubia má být znovu zahájeno denní dávkou přibližně o 50 % nižší než dříve podávaná dávka.

U pacientů se závažnými projevy neinfekční pneumonitidy má být léčba přípravkem Votubia přerušena a může být indikováno podávání kortikosteroidů až do vymizení klinických příznaků. Podávání přípravku Votubia má být znovu zahájeno denní dávkou přibližně o 50 % nižší než dříve podávaná dávka v závislosti na individuálním klinickém stavu.

U pacientů, kteří užívají kortikosteroidy k léčbě neinfekční pneumonitidy, má být zvážena profylaxe pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP).

Infekce

Everolimus má imunosupresivní vlastnosti a pacienti mohou být náchylnější k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny (viz bod 4.8). U pacientů užívajících everolimus byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní mykotické infekce, např. aspergilózy, kandidózy nebo pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné (např. vedly k sepsi [včetně septického šoku], respiračnímu nebo jaternímu selhání) a u dospělých i pediatrických pacientů občas byly fatální (viz bod 4.8).

Lékaři i pacienti si mají být vědomi zvýšeného rizika infekcí při léčbě přípravkem Votubia. Již dříve existující infekce mají být přiměřeně léčeny a zcela vyléčeny před zahájením léčby přípravkem Votubia. Během léčby přípravkem Votubia je nutná ostražitost k projevům a příznakům infekce; pokud byla diagnostikována infekce, musí se okamžitě zavést vhodná léčba a je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Votubia.

Jestliže je diagnostikována systémová invazivní mykotická infekce, musí být léčba přípravkem Votubia okamžitě a trvale zastavena a musí být zahájena vhodná antimykotická terapie.

U pacientů, kteří užívali everolimus, byly hlášeny případy pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), některé s fatálními následky. Výskyt PJP/PCP může být spojen s konkomitantním podáváním kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků. Při konkomitantním podáváním kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků má být zvážena profylaxe PJP/PCP.

Hypersenzitivita

Hypersenzitivita, která se projevuje příznaky, jako je mimo jiné anafylaxe, dušnost, zrudnutí, bolest na hrudi nebo angioedém (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) byla pozorována v souvislosti s užíváním everolimu (viz bod 4.3).

Současné užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) (viz bod 4.5).

Stomatitida

Stomatitida, včetně ulcerací a mukozitidy v dutině ústní, je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených přípravkem Votubia (viz bod 4.8). Stomatitida se většinou vyskytuje v prvních 8 týdnech léčby. Jednoramenná studie u postmenopauzálních patientek s karcinomem prsu léčených Afinitorem (everolimus) a exemestanem ukázala, že orální roztok kortikosteroidu bez alkoholu,

podávaný jako ústní voda během prvních 8 týdnů léčby, může snižovat výskyt a závažnost stomatitidy (viz bod 5.1). Léčba stomatitidy může proto zahrnovat profylaktické (u dospělých) a/nebo terapeutické použití topické léčby v podobě orálního roztoku kortikosteroidu bez alkoholu k výplachu úst. Neměly by se však používat přípravky obsahující alkohol, peroxid vodíku, deriváty jódu a mateřídoušky, protože by mohlo dojít k exacerbací stavu. Doporučuje se sledování a léčba mykotických infekcí, zvláště u pacientů léčených léky na bázi steroidů. Antimykotika nemají být použita dříve, než se diagnostikuje mykotická infekce (viz bod 4.5).

Krvácení

U pacientů léčených everolimem v onkologických indikacích byly hlášeny závažné případy krvácení, některé s fatálními následky. V indikaci TSC nebyly hlášeny žádné závažné případy renálního krvácení.

U pacientů užívajících přípravek Votubia se doporučuje opatrnost, zejména při souběžné léčbě s léčivou látkou, u níž je známé ovlivnění funkce trombocytů, nebo která může zvýšit riziko krvácení, stejně jako u pacientů s poruchami krvácení v anamnéze. Zdravotníci pracovníci a pacienti mají sledovat případné známky a příznaky krvácení v době léčby, zejména v případech, kdy jsou rizikové faktory pro krvácení sdružené.

Případy selhání ledvin

U pacientů léčených přípravkem Votubia byly pozorovány případy selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), některé s fatálními následky (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat funkci ledvin, a to zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory, které by mohly také poškodit funkci ledvin.

Laboratorní vyšetření a monitorování

Funkce ledvin

U pacientů léčených přípravkem Votubia bylo hlášeno zvýšení sérového kreatininu, které bylo obvykle mírné, a proteinurie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Votubia a následně pak během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin, včetně stanovení hladiny močovinnového dusíku v krvi (BUN- blood urea nitrogen), proteinů v moči nebo sérového kreatininu.

Glukóza v krvi

U pacientů užívajících přípravek Votubia byla hlášena hyperglykemie (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby přípravkem Votubia a poté pravidelně v jejím průběhu. Doporučuje se častější sledování, pokud se přípravek Votubia podává spolu s jinými léčivými přípravky, které mohou způsobit hyperglykémii. Pokud je to možné, má být před zahájením léčby přípravkem Votubia u pacienta dosaženo optimální úpravy glykémie.

Lipidy v krvi

U pacientů užívajících přípravek Votubia byla hlášena dyslipidemie (zahrnující hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii). Také se doporučuje se monitorovat hladiny cholesterolu a triglyceridů v krvi před zahájením léčby přípravkem Votubia a poté pravidelně v jejím průběhu spolu s léčbou příslušnými léčivými přípravky.

Hematologické parametry

U pacientů léčených přípravkem Votubia bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Votubia a následně i v jejím průběhu se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz.

Interakce

Přípravek Votubia se nemá podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifické efluxní pumpy P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout současnému podání **středně silných** inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutné sledovat minimální koncentrace everolimu a upravit dávku přípravku Votubia (viz bod 4.5).

Souběžná léčba **silnými** inhibitory CYP3A4/PgP vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v krvi (viz bod 4.5). V současné době nejsou dostatečné údaje, které by doporučily dávkování v tomto případě. Z tohoto důvodu není souběžná léčba přípravkem Votubia a **silnými** inhibitory doporučena.

Opatrnost má být uplatněna při užívání přípravku Votubia v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem z důvodu potenciálních lékových interakcí. Pokud je přípravek Votubia užíván s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin, deriváty námelových alkaloidů nebo karbamazepin), má být pacient sledován s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků popsanych v informacích o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Přípravek Votubia se nedoporučuje pacientům:

- **≥18 let se SEGA nebo s refrakterními epileptickými záchvaty** a současnou těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C), pokud potenciální přínos nepřevažuje riziko (viz body 4.2 a 5.2).
- **<18 let se SEGA nebo s refrakterními epileptickými záchvaty** a současnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, B a C) (viz body 4.2 a 5.2).

Očkování

Během léčby přípravkem Votubia se nemají používat k očkování živé vakcíny (viz bod 4.5).

U pediatrických pacientů, u nichž není vyžadována okamžitá léčba, se doporučuje dokončit doporučené dětské očkovací série s živými vakcínami před zahájením léčby podle lokálních léčebných postupů.

Komplikace při hojení ran

Porucha hojení ran je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu, včetně přípravku Votubia. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je Votubia užívána v období okolo operace.

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Komplikace při radiační terapii

V případech, kdy byl everolimus užíván během radiační terapie nebo krátce po ní, byly hlášeny závažné a těžké radiační reakce (jako je radiační ezofagitida, radiační pneumonitida a radiační poškození kůže), včetně fatálních případů. U pacientů užívajících everolimus v blízkém časovém sledu s radiační terapií je kvůli zesílení radiační toxicity nutná opatrnost.

Následně byl u pacientů léčených everolimem, kteří dříve prošli radiační terapií, hlášený radiační recall syndrom (RRS). V případě výskytu RRS má být zváženo přerušení nebo ukončení léčby everolimem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Everolimus je substrátem pro CYP3A4 a také substrátem a středně silným inhibítorem PgP. Proto mohou být absorpce a následné vylučování everolimu ovlivněny látkami působícími na CYP3A4 a/nebo PgP. *In vitro* je everolimus kompetitivním inhibítorem CYP3A4 a smíšeným inhibítorem CYP2D6.

Znamé a teoretické interakce s vybranými inhibitory a induktory CYP3A4 a PgP jsou uvedené níže v tabulce 3.

Inhibitory CYP3A4 a PgP zvyšující koncentrace everolimu

Látky, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo PgP, mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi snížením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

Induktory CYP3A4 a PgP snižující koncentrace everolimu

Látky, které jsou induktory CYP3A4 nebo PgP, mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi zvýšením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

Tabulka 3 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – Změna AUC/C _{max} everolimu Geometrický průměr (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
Silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3násobná (rozmezí 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1násobná (rozmezí 2,6-7,0)	Souběžná léčba přípravkem Votubia se silnými inhibitory není doporučena.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazné zvýšení koncentrací everolimu.	
Telithromycin, klarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Erythromycin	AUC ↑4,4násobná (rozmezí 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0násobná (rozmezí 0,9-3,5)	Pokud nelze vyloučit souběžnou léčbu se středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, je třeba dbát opatrnosti. Pokud je u pacientů potřebné současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 nebo PgP, snižte denní dávku o přibližně 50 %. Může být vyžadováno další snížení dávky ke zvládnutí nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4). Minimální koncentrace everolimu mají být vyhodnoceny nejméně 1 týden po zahájení léčby středně silnými inhibitory CYP3A4
Imatinib	AUC ↑ 3,7násobná C _{max} ↑ 2,2násobná	
Verapamil	AUC ↑3,5násobná (rozmezí 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3násobná (rozmezí 1,3-3,8)	
Cyklosporin perorální podání	AUC ↑2,7násobná (rozmezí 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8násobná (rozmezí 1,3-2,6)	
Kanabidiol (inhibitor PgP)	AUC ↑ 2,5násobná C _{max} ↑ 2,5násobná	

Flukonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	nebo PgP. Pokud je užívání středně silných inhibitorů přerušeno, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní (průměrná doba eliminace pro většinu běžně užívaných středně silných inhibitorů) před návratem dávky přípravku Votubia na dávku používanou před zahájením souběžné léčby. Minimální koncentrace everolimu mají být znovu vyhodnoceny nejméně za 1 týden (viz body 4.2 a 4.4)
Diltiazem		
Dronedaron	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
Grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici (účinky se mohou výrazně lišit).	Kombinaci je třeba se vyhnout.
Silné a středně silné induktory CYP3A4/PgP		
Rifampicin	AUC ↓63 % (rozmezí 0-80 %) C _{max} ↓58 % (rozmezí 10-70 %)	Vyvarujte se souběžné léčby silnými induktory CYP3A4. Pacienti se SEGA užívající souběžně silné induktory CYP3A4 mohou vyžadovat zvýšenou dávku přípravku Votubia k dosažení stejné expozice jako pacienti, kteří silné induktory neužívají. Dávkování má být titrováno k dosažení minimálních koncentrací 5 až 15 ng/ml, jak je popsáno níže. Pacienti s epileptickými záchvaty, kteří zároveň užívají silné induktory CYP3A4 (např. antiepileptika indukující aktivitu enzymů, jako je karbamazepin, fenobarbital či fenytoin), vyžadují na začátku léčby everolimem vyšší počáteční dávku pro dosažení minimální koncentrace 5 až 15 ng/ml (viz tabulka 1). U pacientů neužívajících při zahájení léčby everolimem silné induktory, by současné podávání mohlo vyžadovat zvýšení dávky přípravku Votubia. Pokud jsou koncentrace nižší než 5 ng/ml, denní dávka může být postupně zvýšena o 1 až 4 mg, zkontrolována minimální hladina a vyhodnocena snášenlivost před zvýšením dávky. Přidání dalšího souběžně užívaného silného induktoru
Dexamethason	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Antiepileptika (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Efavirenz, nevirapin	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	

		CYP3A4 nemusí vyžadovat další úpravu dávky. Dva týdny po zahájení užívání dalšího induktoru je třeba vyhodnotit minimální hladiny everolimu. Podle potřeby upravte dávku navýšením o 1 až 4 mg k udržení cílové minimální koncentrace. Ukončení užívání jednoho z několika silných induktorů CYP3A4 nemusí vyžadovat další úpravu dávky. Dva týdny po ukončení užívání je třeba zhodnotit minimální hladiny everolimu. Pokud je užívání všech silných induktorů ukončeno, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 3 až 5 dní (dostatečná doba pro výraznou enzymovou deindukci) před návratem dávky přípravku Votubia na dávku užívanou před zahájením souběžného podávání a minimální koncentrace everolimu mají být vyhodnoceny o 2 až 4 týdny později. Je třeba vzít v úvahu přirozený poločas rozpadu indukovaných enzymů (viz body 4.2 a 4.4)
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazně sníženou expozici.	Během léčby everolimem nemají být užívány přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky, jejichž koncentrace v plazmě může být everolimem pozměněna

Na základě *in vitro* výsledků je nepravděpodobné, že by systémové koncentrace dosažené po perorálním podání denní dávky 10 mg inhibovaly PgP, CYP3A4 a CYP2D6. Nicméně inhibice CYP3A4 a PgP ve střevě nemůže být vyloučena. Studie interakcí u zdravých dobrovolníků prokázala, že při souběžném podávání perorální dávky midazolamu, citlivého modelového substrátu CYP3A, s everolimem došlo ke 25% zvýšení C_{max} midazolamu a 30% zvýšení $AUC_{(0-inf)}$ midazolamu. Tento účinek je pravděpodobně způsoben inhibicí intestinálního CYP3A4 everolimem. Everolimus může tudíž ovlivnit biologickou dostupnost souběžně perorálně podávaných substrátů CYP3A4. Nicméně není očekáván klinicky významný vliv na expozici systémově podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.4).

Ve studii EXIST-3 (CRAD001M2304) zvýšil everolimus koncentrace antiepileptik karbamazepinu, klobazamu a jeho metabolitu N-desmethylklobazamu před podáním dávky asi o 10 %. Zvýšená koncentrace při podání těchto antiepileptik nemusí být klinicky významná, je třeba zvážit možnou úpravu dávky u antiepileptik s úzkým terapeutickým indexem, například karbamazepinu. Everolimus neměl žádný vliv na změnu koncentrace před podáním dávky u antiepileptik, která jsou substráty CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamát a zonisamid).

Současné užívání inhibitorů ACE

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) čelí zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Souběžná ketogenní dieta

Účinek ketogenní diety může být zprostředkován pomocí inhibice mTOR. Neexistují však žádné klinické údaje, a tak při ketogenní dietě za současného užívání everolimu nelze vyloučit možnost aditivního efektu na nežádoucí účinky.

Očkování

Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna, a proto může být očkování během léčby přípravkem Votubia méně účinné. V průběhu léčby přípravkem Votubia nemají být k očkování použity živé vakcíny. Příkladem živých vakcín jsou: intranazální vakcína proti chřipce, vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, perorální vakcína proti dětské obrně, BCG (Bacil Calmette-Guérin) vakcína, vakcíny proti žluté zimnici, neštovicím a TY21 proti tyfu.

Radioterapie

U pacientů, kteří užívali everolimus, bylo hlášeno zesílení toxicity při radiační léčbě (viz body 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci (např. perorální, injekční nebo hormonální implantační metodu kontroly početí bez estrogenu, progesteronovou antikoncepci, hysterektomii, podvaz vejcovodů, úplnou sexuální abstinenci, bariérové metody, nitroděložní tělísko [IUD – intrauterine device] a/nebo ženskou/mužskou sterilizaci).

Pacientům mužského pohlaví není nutné zakazovat početí.

Těhotenství

Príslušná data o použití everolimu u těhotných žen nejsou dostupná. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně embryotoxicity a fetotoxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je everolimus vylučován do lidského mateřského mléka. Bylo však zjištěno, že everolimus a/nebo jeho metabolity snadno přestupují do mléka potkaních samic (viz bod 5.3). Proto ženy, které užívají everolimus, nemají kojit během léčby a 2 týdny po poslední dávce.

Fertilita

Potenciál everolimu způsobit infertilitu u mužů a žen není známý, nicméně u pacientek byla pozorována sekundární amenorea a přidružená nerovnováha luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) (viz také bod 5.3 preklinická sledování reprodukčního systému samců a samic). Podle neklinických zjištění může být fertilita u mužů a žen léčbou everolimem oslabena (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Votubia má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, aby při řízení a obsluze strojů dbali zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby přípravkem Votubia objeví únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Tři randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované pivotalní studie fáze III, zahrnující dvojitě zaslepené a otevřené (open-label) období léčby a nerandomizovaná, otevřená, jednoramenná studie fáze II přispěly k bezpečnostnímu profilu přípravku Votubia (n=612 včetně 409 pacientů <18 let; medián trvání expozice 36,8 měsíců [rozmezí 0,5 až 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III porovnávající podpůrnou léčbu nízkou a vysokou expozicí everolimu (nízká minimální hladina [LT] je v rozmezí 3-7 ng/ml [n=117] a vysoká minimální hladina [HT] je v rozsahu 9-15 ng/ml [n=130]) oproti placebo (n=119) u pacientů s TSC a refrakterními parciálními epileptickými záchvaty užívajících 1-3 antiepileptika. Medián trvání dvojitě zaslepeného období studie byl 18 týdnů. Kumulativní medián trvání expozice přípravku Votubia (361 pacientů, kteří užíli nejméně jednu dávku everolimu) byl 30,4 měsíců (rozmezí 0,5 až 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III s everolimem (n=79) oproti placebo (n=39) u pacientů s TSC a renálním angiomyolipomem (n=113) anebo pacientů se sporadickou lymfangioleiomyomatózou (LAM) a renálním angiomyolipomem (n=5). Medián trvání zaslepené léčby ve studii byl 48,1 týdně (rozmezí 2 až 115) pro pacienty užívající přípravek Votubia a 45,0 týdně (rozmezí 9 až 115) pro pacienty užívající placebo. Kumulativní medián trvání expozice Votubii (112 pacientů, kteří užíli nejméně jednu dávku everolimu) byl 46,9 měsíců (rozmezí 0,5 až 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, kontrolovanou studii fáze III s everolimem (n=78) oproti placebo (n=39) u pacientů s TSC, kteří měli SEGA, nezávisle na věku. Medián trvání zaslepené léčby ve studii byl 52,2 týdně (rozmezí 24 až 89) u pacientů užívajících přípravek Votubia a 46,6 týdně (rozmezí 14 až 88) u pacientů užívajících placebo. Kumulativní medián trvání expozice Votubii (111 pacientů, kteří užíli nejméně jednu dávku everolimu) byl 47,1 měsíců (rozmezí 1,9 až 58,3).
- CRAD001C2485: Jednalo se o prospektivní, otevřenou jednoramennou studii fáze II s everolimem u pacientů se SEGA (n=28). Medián trvání expozice byl 67,8 měsíců (rozmezí 4,7 až 83,2).

Nežádoucí účinky, které mají pravděpodobnou spojitost s přípravkem Votubia na základě posudků a lékařských hodnocení všech nežádoucích účinků hlášených ve výše uvedených klinických studiích, jsou popsány níže.

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt $\geq 1/10$) podle shromážděných bezpečnostních údajů jsou (řazené dle klesající četnosti): stomatitida, pyrexie, nazofaryngitida, průjem, infekce horních cest dýchacích, zvracení, kašel, vyrážka, bolest hlavy, amenorea, akné, pneumonie, infekce močových cest, sinusitida, nepravidelná menstruace, faryngitida, snížená chuť k jídlu, únava, hypercholesterolemie a hypertenze.

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3-4 (výskyt $\geq 1\%$) byly pneumonie, stomatitida, amenorea, neutropenie, pyrexie, nepravidelná menstruace, hypofosfatemie, průjem a celulitida. Stupně odpovídají CTCAE verze 3.0 a 4.03.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 4 je uveden výskyt nežádoucích účinků založených na shromážděných datech od pacientů užívajících everolimus ze tří TSC studií (včetně obou dvojitě zaslepených a případně otevřené prodloužené fáze). Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle MedDRA tříd orgánových systémů.

Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené v TSC studiích

Infekce a infestace	
Velmi časté	Nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, pneumonie ^a , infekce močových cest, sinusitida, faryngitida
Časté	Zánět středního ucha, celulitida, streptokoková faryngitida, virová gastroenteritida, gingivitida
Méně časté	Herpes zoster, sepse, virová bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hypercholesterolemie
Časté	Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Insomnie, agresivita, podrážděnost
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy
Méně časté	Porucha chuti
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Lymfedém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel
Časté	Epistaxe, pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Stomatitida ^b , průjem, zvracení
Časté	Zácpa, nauzea, bolest břicha, flatulence, bolest úst, gastritida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka ^c , akné
Časté	Suchá kůže, akneiformní dermatitida, svědění, alopecie
Méně časté	Angioedém
Poruchy svalové kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi časté	Amenorea ^d , nepravidelná menstruace ^d
Časté	Menoragie, ovariální cysty, vaginální krvácení
Méně časté	Zpoždění menstruace ^d

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie, únava
Vyšetření	
Časté	Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení hladiny luteinizačního hormonu v krvi, pokles tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení hladiny folikuly stimulujícího hormonu v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo ^e	Radiační recall syndrom, zesílení radiační reakce
^a	Zahrnuje pneumonii způsobenou pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Zahrnuje (velmi časté) stomatitidu, vředy v ústech, afty:, (časté) vředy na jazyku, vředy na rtech a (méně časté) bolest dásní, glositidu
^c	Zahrnuje (velmi časté) vyrážku; (časté) erytematózní vyrážku, erytém a (méně časté) generalizovanou vyrážku, makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku
^d	Četnost založená na základě skupiny žen ve věku od 10 do 55 let v průběhu léčby v poolovaných datech
^e	Nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích reakcí

V klinických studiích bylo použití everolimu spojeno s vážnými případy reaktivace hepatitidy B, včetně fatálních následků. Reaktivace infekce je očekávaná reakce během období imunosuprese.

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy selhání ledvin (včetně případů s fatálními následky), proteinurií a zvýšením hladiny kreatininu v séru. Doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

V klinických studiích byl everolimus spojován s případy krvácení. Ve vzácných případech byly pozorovány fatální následky v onkologických diagnózách (viz bod 4.4). Při TSC nebyly hlášeny závažné případy renálního krvácení.

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy pneumonie způsobené pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), některé měly fatální následky (viz bod 4.4).

Další závažné nežádoucí účinky zjištěné v onkologických klinických studiích a v postmarketingových spontánních hlášeních byly srdeční selhání, plicní embolismus, hluboká žilní trombóza, porucha hojení ran a hyperglykemie.

V klinických studiích a v postmarketingových spontánních hlášeních byl hlášen angioedém při konkomitantním užívání ACE inhibitorů i bez nich (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V pilotní studii fáze II bylo 22 z 28 sledovaných pacientů se SEGA mladších 18 let a v pilotní studii fáze III bylo 101 ze 117 sledovaných pacientů se SEGA mladších 18 let. V pilotní studii fáze III bylo 299 z 366 sledovaných pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty mladších 18 let. Celkový typ, četnost a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u dětí a dospívajících se obecně shodovaly s těmi pozorovanými u dospělých s výjimkou infekcí, které byly hlášeny s vyšší četností a závažností u dětí do 6 let. Celkem 49 ze 137 pacientů (36 %) ve věku < 6 let mělo infekce stupně 3/4 ve srovnání se 53 pacienty z 272 (19 %) ve věku od 6 let do < 18 let a 27 pacienty z 203 (13 %) ve věku ≥ 18 let. Dva fatální případy kvůli infekci byly hlášeny u 409 pacientů ve věku < 18 let užívajících everolimus.

Starší pacienti

Ve shromážděných bezpečnostních údajích onkologických nemocných bylo 37 % pacientů léčených everolimem ve věku 65 let nebo starších. Počet onkologických pacientů s nežádoucí reakcí vedoucí k přerušení podávání everolimu byl vyšší u pacientů ve věku 65 let nebo starších (20 % oproti 13 %). Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby byly pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění), únava, dušnost a stomatitida.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Hlášené zkušenosti s předávkováním u lidí jsou velmi omezené. Jednotlivé dávky až do 70 mg byly podávány s přijatelnou akutní tolerabilitou.

V případech podezření na předávkování je nezbytné stanovení hladin everolimu v krvi. U všech případů předávkování musí být zahájena všeobecná podpurná opatření. Everolimus se nepovažuje za dialyzovatelný ve významné míře (méně než 10 % bylo odstraněno během 6 hodin hemodialýzy).

Pediatrická populace

Omezený počet pediatrických pacientů byl vystaven dávám vyšším než 10 mg/m²/den. V těchto případech nebyly hlášené žádné známky akutní toxicity.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EG02

Mechanismus účinku

Everolimus je selektivním inhibitorem mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). mTOR je klíčová serin/threonin kináza, jejíž aktivita je u mnoha lidských nádorů zvýšená. Everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a tvoří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice signální kaskády mTORC1 interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (S6K1) a vazebného proteinu 4E (4EBP-1) eukaryotického elongačního faktoru, které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. Everolimus může redukovat hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). U pacientů s TSC zvyšuje léčba everolimem hladiny VEGF-A a snižuje hladiny VEGF-D. Everolimus je účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že everolimus snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*.

Dva primární regulátory signalizace mTORC1 jsou tuberin-sklerózní komplexy 1 & 2 (TSC1, TSC2) patřící mezi onkogenní supresory. Ztráta buď TSC1 nebo TSC2 vede ke zvýšení hladiny rheb-GTP, patřící do rodiny ras GTPáz, které interagují s komplexem mTORC1 a způsobují jeho aktivaci. Aktivace mTORC1 vede ke spuštění kinázové signální cesty zahrnující aktivaci S6 kináz. Při onemocnění syndromem TSC vedou inaktivační mutace v genech TSC1 nebo TSC2 ke vzniku hamartomů kdekoli v lidském těle. Kromě patologických změn v mozkové tkáni (například kortikální tubery), které mohou vést k epileptickým záchvatům, se na patogenezi epilepsie u TSC podílí také

mTOR. mTOR reguluje syntézu bílkovin a několik dalších buněčných funkcí, které mohou ovlivnit neuronální excitabilitu a epileptogenezi. Nadměrná aktivace mTOR vede k neuronální dysplazii, aberantní axonogenezi a tvorbě dendritů, dále způsobuje zvýšení excitačních synaptických proudů, snižuje myelinizaci a narušená kortikální laminární struktura způsobuje abnormality v neuronálním vývoji a funkci. Z preklinických studií u modelových mTOR dysregulací v mozku vyplývá, že léčba inhibitory mTOR, jako je everolimus, může vést k prodloužení přežití, k potlačení záchvatů i bránit rozvoji nových záchvatů, a tím může zabránit předčasnému úmrtí. Everolimus je tedy podle všeho vysoce účinný u neuronálního modelu TSC, kde lze jeho prospěch přičíst k jeho účinkům na inhibici mTORC1. Přesný mechanismus účinku působící pokles počtu záchvatů spojených s TSC však není zcela objasněn.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie fáze III u pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty

EXIST-3 (studie CRAD001M2304), randomizovaná dvojitě zaslepená, multicentrická, třiramenná, paralelní studie fáze III s přípravkem Votubia jako přídatnou terapií porovnávaným s placebem byla provedena u pacientů s TSC a refrakterními parciálními epileptickými záchvaty. V této studii byly parciální epileptické záchvaty definovány jako všechny senzorické epileptické záchvaty potvrzené elektroencefalograficky (EEG) nebo motorické epileptické záchvaty, u kterých nebyl v minulosti na EEG prokázán generalizovaný začátek epileptického záchvatu. Pacienti byli před vstupem do studie léčeni souběžným podáváním stabilních dávek 1 až 3 antiepileptik. Studie se skládala ze tří částí: 8týdenní výchozí observační fáze; 18týdenní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná hlavní léčebná fáze (kombinace období titrace a udržovací léčby), rozšířená fáze ≥ 48 týdnů, kde byl všem pacientům podáván přípravek Votubia a následná fáze ≤ 48 týdnů, kde byl všem pacientům podáván přípravek Votubia.

Ve studii byly nezávisle na sobě testovány dva různé primární cílové parametry: 1) výskyt odpovědi na léčbu definovaný jako nejméně 50% snížení frekvence parciálních záchvatů oproti výchozímu stavu v průběhu udržovací léčby hlavní léčebné fáze a 2) procento snížení frekvence parciálních záchvatů oproti výchozímu stavu v průběhu udržovací léčby hlavní léčebné fáze.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly období bez záchvatů, podíl pacientů s $>25\%$ snížením frekvence záchvatů oproti výchozímu stavu, rozložení snížení frekvence záchvatů oproti výchozímu stavu ($\leq 25\%$, $>25\%$ až $<25\%$; $\geq 25\%$ až $<50\%$; $\geq 50\%$ až $<75\%$; $\geq 75\%$ až $<100\%$, 100%), dlouhodobé hodnocení frekvence záchvatů a celkovou kvalitu života.

Celkem bylo randomizováno 366 pacientů v poměru 1: 1,09: 1 k léčbě přípravkem Votubia ($n=117$) v rozsahu nízkých expozic (low trough, LT) (3-7 ng/ml), přípravkem Votubia ($n=130$) v rozsahu vysokých expozic (high trough, HT) (9 až 15 ng/ml), nebo odpovídajícím placebem ($n=119$). Medián věku pro celkovou populaci byl 10,1 let (věkové rozmezí: 2,2-56,3; 28,4 % <6 let, 30,9 % od 6 do <12 let, 22,4% 12 až <18 let a 18,3% >18 let). Medián trvání léčby byl 18 týdnů pro všechna tři ramena v hlavní léčebné fázi a 90 týdnů (21 měsíců), pokud se uvaží hlavní i rozšířená fáze.

Na počátku studie mělo 19,4 % pacientů parciální epileptický záchvaty bez poruchy vědomí (senzorické dříve potvrzené na EEG nebo motorické), 45,1 % mělo parciální epileptické záchvaty s poruchou vědomí (převážně jiné než motorické), 69,1 % mělo parciální motorické epileptické záchvaty (tj. fokální motorické záchvaty s poruchou vědomí a/nebo sekundárně generalizované záchvaty) a 1,6 % mělo primárně generalizované epileptické záchvaty (dříve potvrzené dle EEG). Medián počáteční frekvence záchvatů napříč všemi třemi rameny byl 35 záchvatů během 28 dní pro přípravek Votubia v LT rameni, 38 záchvatů pro Votubia v HT rameni a 42 záchvatů ve skupině s placebem. U většiny pacientů (67 %) selhala léčba 5 nebo více antiepileptiky před začátkem studie, 41,0 % pacientů užívalo 2 a 47,8 % ≥ 3 antiepileptika v průběhu studie. Základní údaje hovoří o lehké až středně těžké mentální retardaci u pacientů ve věku 6-18 let (skóre 60-70 na základě adaptivních schopností potřebných v každodenním životě a schopnosti socializace).

Výsledky týkající se účinnosti pro primární cílový parametr jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 EXIST-3 – Výskyt odpovědi frekvence záchvatů (primární cílový parametr)

Statistika	Votubia		Placebo
	rozmezí LT 3-7 ng/ml n=117	rozmezí HT 9-15 ng/ml n=130	n=119
Respondéři – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Výskyt odpovědi 95% CI ^a	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
OR (versus placebo) ^b	2,21	3,93	
95% CI	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
p-hodnota (versus placebo) ^c	0,008	<0,001	
Statisticky signifikantní podle Bonferroni-Holmovy metody ^d	Ano	Ano	
Non-respondéři – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a 95% CI na základě Clopper-Pearsonovy metody

^b OR a jeho 95% CI na základě logistické regresní analýzy napříč věkovými podskupinami. OR >1 upřednostňuje rameno s everolimem.

^c p-hodnota vypočtena na základě stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszelova testu

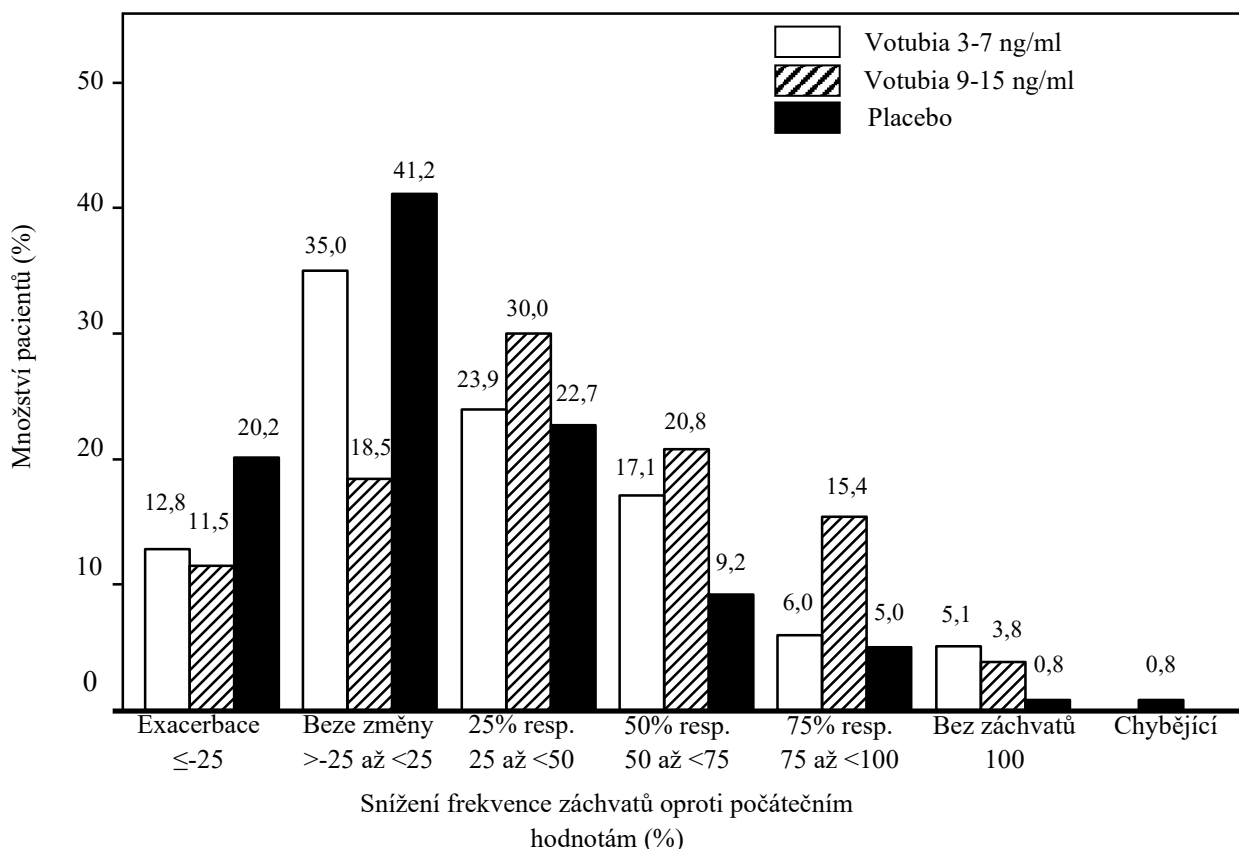
^d jednostranná korekce typu FWER (Family-wise error rate) 2,5 %

Byly pozorovány konzistentní výsledky pro podpůrnou analýzu mediánu procentuálního snížení oproti počátečním hodnotám frekvence záchvatů (jiný primární cílový parametr): 29,3 % (95% CI: 18,8, 41,9) v rameni Votubia LT, 39,6 % (95% CI: 35,0 , 48,7) v rameni Votubia HT a 14,9 % (95% CI: 0,1, 21,7) v rameni s placebem. P-hodnoty pro superioritu oproti placebo byly 0,003 (LT) a <0,001 (HT).

Výskyt období bez záchvatů (podíl pacientů, kteří byli během udržovacího období hlavní léčebné fáze bez záchvatů) byl 5,1% (95% CI: 1,9, 10,8) v rameni Votubia LT a 3,8 % (95% CI: 1,3, 8,7) a v rameni Votubia HT oproti 0,8 % (95% CI: 0,0, 4,6) v rameni s placebem.

Byl patrný vyšší podíl respondérů pro všechny odpovídající kategorie v rameni Votubia LT a v rameni HT v porovnání s placebem (obrázek 1). Mimoto skoro dvakrát tolik pacientů v rameni s placebem zaznamenalo exacerbaci záchvatů oproti pacientům v rameni Votubia LT a HT.

Obrázek 1 EXIST-3 – Rozložení snížení frekvence záchvatů oproti počátečním hodnotám



Homogenní a konzistentní efekt everolimu byl pozorován u všech hodnocených podskupin, hodnoceno na základě primárních cílových parametrů účinnosti: dle věkových kategorií (tabulka 6), pohlaví, rasy a etnického původu, typu záchvatů, četnosti záchvatů před zahájením léčby, počtu a názvu souběžně užívaných antiepileptik a povahy TSC (angiomyolipom, SEGA, výskyt kortikálních tuberů). Účinek everolimu na infantilní/epileptické spasmusy nebo záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem nebyl studován a není určen pro primárně generalizované epileptické záchvaty a pro pacienty bez kortikálních tuberů.

Tabulka 6 EXIST-3 – Výskyt odpovědi u frekvence záchvatů dle věku

Věková kategorie	Votubia		Placebo
	rozmezí LT 3-7 ng/ml n=117	rozmezí HT 9-15 ng/ml n=130	
<6 let	n=33	n=37	n=34
Výskyt odpovědi (95% CI) ^a	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
6 až <12 let	n=37	n=39	n=37
Výskyt odpovědi (95% CI) ^a	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
12 až <18 let	n=26	n=31	n=25
Výskyt odpovědi (95% CI) ^a	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
≥18 let^b	n=21	n=23	n=23
Výskyt odpovědi (95% CI) ^a	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

^a 95% CI na základě Clopper-Pearsonovy metody

^b Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti u starších pacientů

Na konci hlavní fáze studie byla celková kvalita života u pacientů ve věku 2 až <11 let (měřeno podle celkového skóre dle dotazníku Kvalita života s epilepsií v dětském věku [QOLCE]) zachována v obou léčebných ramenech s přípravkem Votubia oproti rameni s placebem.

Snížení frekvence záchvatů bylo udrženo během hodnotícího období trvajícího přibližně 2 roky. Na základě analýzy citlivosti zvažující pacienty, kteří předčasně ukončili léčbu everolimem jako non-responderi, byly pozorovány výskyty odpovědi 38,4 % (95% CI: 33,4, 43,7) po 1 rok trvající expozici everolimu a 44,4 % (95% CI: 38,2, 50,7) po dvouleté expozici everolimu.

Studie fáze III u pacientů se SEGA

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), randomizovaná dvojitě zaslepená, multicentrická studie fáze III s přípravkem Votubia porovnávaným s placebem byla provedena u pacientů se SEGA, bez ohledu na věk. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 pro užívání přípravku Votubia nebo odpovídajícího placeba. Pro zařazení do studie byla požadována přítomnost minimálně jedné SEGA léze o velikosti $\geq 1,0$ cm v nejdelším průměru určená užitím MRI (na základě lokálního radiologického hodnocení). Dále byla pro vstup vyžadována sériová radiologická evidence růstu SEGA, výskyt nové léze SEGA ≥ 1 cm v nejdelším průměru, nebo nový anebo zhoršující se hydrocefalus.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl výskyt SEGA odpovědi založený na nezávislém centrálním radiologickém zhodnocení. Analýza byla stratifikována podle použití antiepileptik, která indukují enzymy, v čase randomizace (ano/ne).

Klíčové sekundární parametry v hierarchickém pořadí sledování zahrnovaly absolutní změnu četností veškerých epileptických záchvatů během 24hodinového EEG od výchozího stavu do 24. týdne, doby do progresu SEGA a výskytu odpovědi kožních lézí.

Celkem bylo randomizováno 117 pacientů, 78 pro přípravek Votubia a 39 pro placebo. Obě léčebná ramena byla obecně dobře vyvážená s ohledem na demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu a anamnézu předchozí léčby SEGA. V celkové patientské populaci tvořili 57,3 % muži a 42,7 % ženy. Medián věku pro celkovou populaci byl 9,5 roku (věkové rozmezí pro rameno s přípravkem Votubia: 1,0 až 23,9; věkové rozmezí pro rameno s placebem: 0,8 až 26,6), 69,2 % pacientů bylo ve věku 3 až <18 let a 17,1 % bylo při náboru mladších 3 let.

Celkem 79,5 % zařazených pacientů mělo bilaterální SEGA léze, 42,7 % pacientů mělo ≥ 2 cílové léze SEGA, 25,6 % pacientů mělo spodní růst, 9,4 % pacientů mělo radiologický průkaz hluboké parenchymatózní invaze, 6,8 % pacientů mělo radiologický průkaz hydrocefalu a 6,8 % pacientů podstoupilo předchozí chirurgický zákrok pro SEGA. Celkem 94,0 % pacientů mělo kožní léze ve výchozím stavu a 37,6 % pacientů mělo cílové renální léze/angiomyolipomy (nejméně jeden angiomyolipom ≥ 1 cm v nejdelším průměru).

Medián trvání léčby v zaslepené fázi studie byl 9,6 měsíce (rozmezí: 5,5 až 18,1) u pacientů užívajících přípravek Votubia a 8,3 měsíců (rozmezí: 3,2 až 18,3) u pacientů užívajících placebo.

Výsledky prokázaly, že přípravek Votubia byl superiorní vůči placebu v primárním cílovém parametru nejlepší celkové odpovědi SEGA ($p < 0,0001$). Výskyt odpovědi byl 34,6 % (95% CI: 24,2, 46,2) v rameni s Votubií oproti 0 % (95% CI: 0,0, 9,0) v rameni s placebem (tabulka 7). Navíc všech 8 pacientů v rameni s Votubií, kteří měli radiologický průkaz hydrocefalu ve výchozím stavu, dosáhlo snížení objemu mozkových komor.

Pacientům, kteří původně dostávali placebo, bylo umožněno přejít na léčbu everolimem v období progresu SEGA a po zjištění, že léčba everolimem byla účinnější než užívání placeba. Všichni pacienti, kteří užili alespoň jednu dávku everolimu byli sledováni do vysazení léčivého přípravku nebo do ukončení studie. V době finální analýzy byl medián trvání expozice u všech těchto pacientů 204,9 týdnů (rozmezí: 8,1 až 253,7). Nejlepší celkový výskyt odpovědi SEGA vzrostl při finální analýze na 57,7 % (95% CI: 47,9, 67,0).

U žádného pacienta v průběhu celé studie nebyl potřebný chirurgický zákrok pro SEGA.

Tabulka 7 EXIST-1 – odpověď SEGA

Primární analýza ³				Finální analýza ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	p-hodnota	Votubia n=111
Výskyt odpovědi SEGA ^{1, 2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Nejllepší celková odpověď SEGA - (%)				
Odpověď	34,6	0		57,7
Stabilní onemocnění	62,8	92,3		39,6
Progrese	0	7,7		0
Nevyhodnotitelné	2,6	0		2,7

¹ podle nezávislého centrálního radiologického hodnocení

² SEGA odpovědi byly potvrzené opakovaným snímkováním. Odpověď byla definovaná jako: $\geq 50\%$ snížení celkového objemu SEGA oproti výchozímu stavu, plus žádné jednoznačné zhoršení necílových SEGA lézí, plus absence nového SEGA ≥ 1 cm v nejdelším průměru plus žádný nový nebo zhoršující se hydrocefalus.

³ Primární analýza dvojité zaslepené fáze

⁴ Finální analýza zahrnující pacienty, kteří přešli z léčby placebem; medián trvání expozice everolimu byl 204,9 týdnů

Konzistentní léčebné výsledky byly pozorovány ve všech hodnocených podskupinách (např. použití antiepileptik indukujících aktivitu enzymů oproti nepoužití antiepileptik indukujících aktivitu enzymů, pohlaví a věk) primární analýzy.

Během dvojité zaslepené fáze bylo patrné zmenšení objemu SEGA během úvodních 12 týdnů léčby přípravkem Votubia: u 29,7 % (22/74) pacientů došlo k ≥ 50 % zmenšení objemu a u 73,0 % (54/74) došlo k $\geq 30\%$ zmenšení objemu. Trvalé zmenšení bylo patrné: ve 24. týdnu mělo 41,9 % (31/74) pacientů ≥ 50 % zmenšení a 78,4 % (58/74) pacientů $\geq 30\%$ zmenšení objemu SEGA.

U osob léčených everolimem (n=111) ve studii, včetně pacientů, kteří přešli ze skupiny s placebem, přetrvávala odpověď nádoru, která byla dosažena již po 12 týdnech léčby everolimem, i v pozdějších časových bodech. Podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 50% zmenšení objemu SEGA, byl 45,9 % (45/98) v 96. týdnu a 62,1 % (41/66) v 192. týdnu od začátku léčby. Obdobně, podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň 30% snížení množství SEGA byl 71,4 % (70/98) v 96. týdnu a 77,3 % (51/66) v 192. týdnu od začátku léčby.

Analýza prvního klíčového sekundárního cílového parametru, změny četnosti záchvatů byla neprůkazná; tudíž navzdory skutečnosti, že pozitivní výsledky byly zjištěny ve dvou následujících sekundárních cílových parametrech (doba do progrese SEGA a výskyt odpovědi kožních lézí), nemohou být formálně uznány jako statisticky signifikantní.

Medián doby do progrese SEGA založený na centrálním radiologickém hodnocení nebyl dosažen v žádném rameni léčby. Progrese byly pozorovány pouze v rameni s placebem (15,4 %; $p=0,0002$). Odhadovaný výskyt bez progrese v měsíci 6 byl 100 % v rameni s Votubií a 85,7 % v rameni s placebem. Dlouhodobé sledování pacientů randomizovaných do skupiny s everolimem či do skupiny s placebem, kde pacienti později přešli na everolimus, prokázalo přetrvávající odpověď.

V době primární analýzy Votubia prokázala klinicky významné zlepšení odpovědi kožních lézí ($p=0,0004$), s výskytem odpovědi 41,7 % (95 % CI: 30,2, 53,9) v rameni s Votubií a 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) v rameni s placebem. V době finální analýzy se výskyt odpovědi kožních lézí zvýšil na 58,1 % (95 % CI: 48,1, 67,7).

Studie fáze II u pacientů se SEGA

Byla provedena prospektivní, otevřená jednoramenná studie fáze II (studie CRAD001C2485) za účelem vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku Votubia u pacientů se SEGA. Pro vstup do studie byl vyžadován opakovaný radiologický průkaz růstu SEGA.

Primárním cílovým parametrem účinnosti během základní 6měsíční fáze léčby byly změny v objemu SEGA stanovené nezávislým centrálním radiologickým hodnocením. Po základní fázi léčby mohl být pacient převeden do prodloužené fáze, kde byly objemy SEGA hodnoceny každých 6 měsíců.

Přípravek Votubia užívalo celkem 28 pacientů; průměrný věk byl 11 let (rozmezí 3 až 34), 61 % mužů, 86 % bělochů. Třináct pacientů (46%) mělo sekundární menší SEGA, včetně 12 v protilehlé komoře.

Objem primárního SEGA se snížil v měsíci 6 oproti výchozímu stavu ($p < 0,001$ [viz tabulka 8]). U žádného pacienta se nevyvinuly nové léze, zhoršení hydrocefalu nebo zvýšený intrakraniální tlak a žádný nevyžadoval chirurgickou resekci nebo jinou léčbu SEGA.

Tabulka 8 Změna objemu primárního SEGA v průběhu času

Objem SEGA (cm ³)	Nezávislé centrální hodnocení						
	Výchozí stav n=28	Měsíc 6 n=27	Měsíc 12 n=26	Měsíc 24 n=24	Měsíc 36 n=23	Měsíc 48 n=24	Měsíc 60 n=23
Objem primárního tumoru							
Průměr	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standardní odchylka)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Medián	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Rozmezí	0,49 - 14, 23	0,31 - 7,9 8	0,29 - 8,1 8	0,20 - 4,6 3	0,22 - 6,5 2	0,18 - 4,1 9	0,21 - 4,3 9
Snížení od výchozího stavu							
Průměr		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standardní odchylka)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Medián		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Rozmezí		0,06 - 6,2 5	0,02 - 6,0 5	-0,55 - 9, 60	0,15 - 7,7 1	0,00 - 10, 96	-0,74 - 9, 84
Procentuální snížení od výchozího stavu, 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)
Žádná změna		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Zvýšení		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robustnost a konzistence primární analýzy byla podložena:

- změnou v objemu primárního SEGA podle hodnocení v místě zkoušejícího ($p < 0,001$), 75,0 % pacientů se snížením o ≥ 30 % a 39,3 % pacientů se snížením o ≥ 50 %
- změnou v objemu celkového SEGA podle hodnocení v nezávislém centru ($p < 0,001$) nebo podle hodnocení v místě zkoušejícího ($p < 0,001$).

Jeden pacient splnil předem specifikovaná kritéria pro úspěch léčby (>75% snížení objemu SEGA) a byl dočasně vyřazen z terapie ve studii, nicméně nový růst SEGA byl zřejmý při dalším hodnocení za 4,5 měsíce a léčba byla znovu zahájena.

Dlouhodobé sledování s mediánem trvání 67,8 měsíců (rozmezí: 4,7 až 83,2) prokázalo trvalou účinnost.

Ostatní studie

Stomatitida je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených přípravkem Votubia (viz body 4.4 a 4.8). V postmarketingové jednoramenné studii u postmenopauzálních žen s pokročilým nádorem prsu (n=92) byla k redukci výskytu a závažnosti stomatitidy pacientkám v době zahájení léčby Afinitorem (everolimus, 10 mg denně) a exemestanem (25 mg denně) podávána topická léčba orálním roztokem dexamethasonu 0,5 mg/5 ml bez alkoholu jako výplach úst (4 krát denně během prvních 8 týdnů léčby). Výskyt stomatitidy stupně ≥ 2 v týdnu 8 byl 2,4 % (n=2/85 hodnotitelných pacientů), což bylo méně než dříve hlášený výskyt. Výskyt stomatitidy stupně 1 byl 18,8 % (n=16/85) a nebyl hlášen žádný případ stomatitidy stupně 3 nebo 4. Celkový bezpečnostní profil v této studii byl shodný s profilem everolimu známým v onkologických a TSC indikacích, s výjimkou mírně zvýšené četnosti orální kandidózy, která byla hlášena u 2,2 % (2/92) pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Votubia u všech podskupin pediatrické populace s angiomyolipomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Držitel rozhodnutí o registraci dokončil plán pediatrického výzkumu u přípravku Votubia pro refrakterní epileptické záchvaty spojenými s TSC. Tento souhrn údajů o přípravku byl aktualizován tak, aby obsahoval výsledky studií s přípravkem Votubia u pediatrické populace (viz bod 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U pacientů s pokročilými solidními nádory bylo za podmínek nalačno nebo po lehkém jídle bez tuků dosaženo maximální koncentrace (C_{max}) everolimu v mediánu času 1 hodiny po denním podání 5 a 10 mg everolimu. C_{max} je v rozmezí 5 a 10 mg závislá na dávce. Everolimus je substrátem a středně silným inhibitorem PgP.

Vliv potravy

U zdravých jedinců snížilo jídlo s vysokým obsahem tuků systémovou expozici přípravku Votubia 10 mg tablety (měřeno plochou pod křivkou AUC) o 22 % a maximální koncentraci v krvi C_{max} o 54 %. Jídlo s mírným obsahem tuků snížilo AUC o 32 % a C_{max} o 42 %.

U zdravých jedinců užívajících jednorázovou dávku 9 mg (3 x 3 mg) suspenze přípravku Votubia dispergovatelné tablety snížilo jídlo s vysokým obsahem tuků AUC o 11,7 % a maximální koncentraci v krvi C_{max} o 59,8 %. Jídlo s mírným obsahem tuků snížilo AUC o 29,5 % a C_{max} o 50,2 %.

Jídlo však nemělo zjevný účinek na časový profil koncentrace postabsorpční fáze 24 hodin po podání jakékoli lékové formy.

Relativní biologická dostupnost/bioekvivalence

Ve studii relativní biologické dostupnosti byla AUC_{0-inf} pro 5 x 1 mg tablet everolimu podávaných jako suspenze ve vodě ekvivalentní k 5 x 1 mg tablet everolimu podávaných jako neporušené tablety a C_{max} pro 5 x 1 mg tablet everolimu v suspenzi byla 72 % pro 5 x 1 mg neporušených tablet everolimu.

V bioekvivalenční studii byla AUC_{0-inf} pro 5 mg dispergovatelných tablet podaných jako suspenze ve vodě ekvivalentní k 5 x 1 mg neporušených tablet everolimu a C_{max} pro 5 mg dispergovatelných tablet v suspenzi byla 64 % pro 5 x 1 mg neporušených tablet everolimu.

Distribuce

Distribuční poměr krev/plazma everolimu, který je závislý na koncentraci v rozmezí 5 až 5000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Přibližně 20 % koncentrace everolimu v krvi se u pacientů s nádorem užívajících přípravek Votubia v dávce 10 mg/den nachází v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 74 %, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s pokročilými solidními nádory byl distribuční objem V_d 191 l pro zdánlivý centrální kompartment a 517 l pro zdánlivý periferní kompartment.

Preklinické studie u potkanů prokazují:

- Rychlé vychytávání everolimu v mozku následované pomalým vyplavováním
- Radioaktivní metabolity [3H]everolimu nepřekračují významnou měrou hematoencefalickou bariéru
- Na dávce závislou penetraci everolimu do mozku, která je v souladu s hypotézou saturace efluxní pumpy přítomné v kapilárních endoteliálních buňkách v mozku
- Souběžné podávání PgP inhibitoru cyklosporinu zvyšuje expozici everolimu v kůži mozkové, která je shodná s inhibicí PgP v hematoencefalické bariéře.

O distribuci everolimu v lidském mozku nejsou dostupná žádná klinická data. Preklinické studie u potkanů prokázaly distribuci do mozku po podání intravenózní i perorální cestou.

Biotransformace

Everolimus je substrátem CYP3A4 a PgP. Po perorálním podání je everolimus hlavní cirkulující složkou v lidské krvi. V lidské krvi bylo detekováno šest hlavních metabolitů everolimu zahrnujících tři monohydroxylované metabolity, dva hydrolytické produkty s otevřeným kruhem a fosfatidylcholinový konjugát everolimu. Tyto metabolity byly také identifikovány u zvířecích druhů použitých ve studiích toxicity a prokázaly přibližně 100násobně nižší účinnost oproti samotnému everolimu. Z tohoto důvodu je everolimus považován za látku odpovědnou za většinu celkové farmakologické aktivity.

Eliminace

Průměr CL/F everolimu po dávce 10 mg denně byl u pacientů s pokročilými solidními nádory 24,5 l/hod. Průměrný eliminační poločas everolimu je přibližně 30 hodin.

U pacientů s nádory nebyly provedeny žádné specifické studie vylučování. Jsou však dostupné údaje ze studií u pacientů po transplantaci. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného everolimu v kombinaci s cyklosporinem bylo 80 % radioaktivity nalezeno ve stolici a pouze 5 % bylo vyloučeno močí. Původní léčivá látka nebyla detekována ani ve stolici, ani v moči.

Farmakokinetika v rovnovážném stavu

Po podání everolimu pacientům s pokročilými solidními nádory byla $AUC_{0-\tau}$ v rovnovážném stavu v rozmezí dávek 5 až 10 mg denně na dávce závislá. Rovnovážného stavu bylo dosaženo během 2 týdnů. C_{max} je v rozmezí dávek 5 až 10 mg úměrná dávce. t_{max} je dosaženo za 1 až 2 hodiny po podání dávky. V rovnovážném stavu byla významná korelace mezi $AUC_{0-\tau}$ a nejnižší koncentrací po předchozí dávce.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Bezpečnost, tolerabilita a farmakokinetika přípravku Votubia byly hodnoceny ve dvou studiích s jednorázovým perorálním podáním tablet Votubia u 8 a 34 dospělých subjektů s poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater.

V první studii byla u 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) průměrná hodnota AUC everolimu dvakrát vyšší oproti hodnotě zjištěné u 8 subjektů s normální funkcí jater.

Ve druhé studii s 34 subjekty s různým poškozením funkce jater porovnávány se zdravými dobrovolníky došlo u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) k 1,6násobnému zvýšení expozice (tj. AUC_{0-inf}), u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) k 3,3násobnému zvýšení expozice a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) k 3,6násobnému zvýšení expozice.

Simulace farmakokinetiky opakovaného podávání podporuje doporučené dávkování u subjektů s poruchou funkce jater na základě jejich Child-Pugh klasifikace.

Na základě výsledků dvou studií je u pacientů s poruchou funkce jater doporučená úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze 170 pacientů s pokročilými solidními nádory nebyl zjištěn významný vliv clearance kreatininu (25-178 ml/min) na CL/F everolimu. Porucha funkce ledvin po transplantaci (clearance kreatininu v rozmezí 11-107 ml/min) neovlivnila farmakokinetiku everolimu u transplantovaných pacientů.

Pediatrická populace

U pacientů se SEGA byla C_{min} everolimu v rozmezí dávek od 1,35 mg/m² do 14,4 mg/m² přibližně přiměřená dávce.

U pacientů se SEGA byl geometrický průměr hodnot C_{min} normalizovaný na mg/m² dávky u pacientů do 10 let a u pacientů ve věku 10-18 let nižší o 54 % respektive o 40 % než tyto hodnoty zjištěné u dospělých pacientů (>18 let věku), což naznačuje, že clearance everolimu byla vyšší u mladších pacientů. Omezené množství údajů u pacientů do 3 let (n=13) naznačuje, že clearance vztahovaná k ploše povrchu těla (BSA) je přibližně 2krát vyšší u pacientů s malým tělesným BSA (BSA 0,556 m²) než u dospělých. Proto se předpokládá, že by ustáleného stavu mohlo být u pacientů do 3 let dosaženo dříve (viz bod 4.2 doporučená dávkování).

Farmakokinetika everolimu nebyla studována u pacientů mladších než 1 rok. Uvádí se však, že aktivita CYP3A4 je při narození snížena a zvyšuje se během prvního roku života, což by mohlo ovlivňovat clearance u této skupiny pacientů.

Populační farmakokinetická analýza zahrnující 111 pacientů se SEGA v rozmezí od 1,0 do 27,4 let (včetně 18 pacientů ve věku od 1 do méně než 3 let s BSA 0,42 m² až 0,74 m²), ukázala, že clearance vztahovaná k ploše tělesného povrchu je obecně vyšší u mladších pacientů. Populační farmakokinetické modelové studie ukázaly, že u pacientů do 3 let je nutná počáteční dávka 7 mg/m² k dosažení C_{min} v rozmezí 5 až 15 ng/ml. Z toho důvodu se u skupiny pacientů se SEGA ve věku od 1 do méně než 3 let doporučuje vyšší počáteční dávka 7 mg/m² (viz bod 4.2).

U pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty léčených přípravkem Votubia dispergovatelné tablety byl u mladších pacientů pozorován trend směrem k nižším hodnotám C_{min} normalizovaným na dávku (v mg/m²). Medián C_{min} normalizovaný na dávku v mg/m² byl nižší u mladších věkových skupin, což indikuje vyšší clearance everolimu u mladších pacientů (normalizováno na základě BSA).

U pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty byly sledovány koncentrace přípravku Votubia u 9 pacientů ve věku mezi 1 a <2 roky. Podány byly dávky 6 mg/m² (absolutní dávky v rozmezí 1 až 5 mg) a výsledkem byly minimální koncentrace mezi 2 a 10 ng/ml (medián 5 ng/ml; celkem >50 měření). U pacientů se záchvaty spojenými s TSC mladších než 1 rok nejsou k dispozici žádné údaje.

Starší pacienti

V populačním farmakokinetickém hodnocení u pacientů s nádory nebyl po perorálním podání zjištěn významný vliv věku (27--85 roků) na clearance everolimu.

Etnická příslušnost

U pacientů s nádory a podobnou funkcí jater byla clearance po perorálním podání (CL/F) u japonské i bělošské populace podobná. Na základě analýz populační farmakokinetiky je u transplantovaných pacientů černošské populace po perorálním podání clearance (CL/F) v průměru o 20 % vyšší.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

U pacientů s TSC a refrakterními epileptickými záchvaty podmíněná logistická regresní analýza na základě hlavní fáze studie CRAD001M2304 k odhadu pravděpodobnosti výskytu odpovědi záchvatů v závislosti na časově normalizované C_{min} [(TN)- C_{min}] u různých věkových podskupin naznačila, že 2násobné zvýšení TN- C_{min} bylo spojeno s 2,172násobným nárůstem (95% CI: 1,339, 3,524) pravděpodobnosti odpovědi záchvatů na léčbu s pozorovanými TN- C_{min} v rozmezí 0,97 ng/ml až 16,40 ng/ml. Počáteční frekvence záchvatů byla významným faktorem v odpovědi záchvatu na léčbu (poměr šancí (OR) 0,978 [95% CI: 0,959, 0,998]). Tento výsledek byl konzistentní s výsledky na základě lineárního regresního modelu předpovídající absolutní frekvenci záchvatů v průběhu udržovací léčby hlavní léčebné fáze, které naznačily, že při 2násobném zvýšení TN- C_{min} došlo ke statisticky významnému snížení absolutní frekvence záchvatů o 28 % (95% CI: 12%, 42%). Počáteční frekvence záchvatů i TN- C_{min} byly oba významnými faktory ($\alpha = 0,05$) v predikci absolutní frekvence záchvatů na základě lineárního regresního modelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinický bezpečnostní profil everolimu byl hodnocen na myších, potkanech, miniprasatech, opicích a králících. Hlavními cílovými orgány byly u několika druhů reprodukční orgány samců a samic (degenerace testikulárních tubulů, snížený obsah spermií v nadvarlatech, atrofie dělohy); plíce (zvýšení počtu alveolárních makrofágů) u potkanů a myši; pankreas (degranulace exokrinních buněk u opic, vakuolizace exokrinních buněk u miniprasat a degenerace buněk ostrůvků pankreatu u opic) a oči (zákal přední části čočky) pouze u potkanů. Menší změny v ledvinách byly pozorovány u potkanů (exacerbace ukládání na věku závisícího lipofuscinu v tubulárním epitelu a narůstání hydronefrózy) a u myši (exacerbace dosavadních lézí). U opic a miniprasat nebyly pozorovány žádné známky toxicity ledvin.

Everolimus patrně může způsobit spontánní exacerbaci základního onemocnění (chronickou myokarditidu u potkanů, infekci virem Cocksackie v plasmě a srdci u opic, zamoření zažívacího traktu kokcidiemi u miniprasat, kožní léze u myši a opic). Tyto nálezy byly obvykle pozorovány při hladinách systémové expozice v rozmezí terapeutické expozice nebo vyšší, s výjimkou nálezů u potkanů, které se vzhledem k vysoké tkáňové distribuci vyskytly i při expozici nižší, než je terapeutická.

Ve studii fertility potkaních samců byla testikulární morfologie ovlivněna při dávkách 0,5 mg/kg a vyšších. Motilita spermií, jejich počet a plazmatické hladiny testosteronu byly sníženy při dávce 5 mg/kg, která je v rozmezí terapeutické expozice a která způsobila pokles fertility samců. V tomto případě byla prokázána reverzibilita.

Ve studiích na zvířatech reprodukční fertilita samic nebyla ovlivněna. Nicméně perorální dávky everolimu u samic potkanů v dávkách $\geq 0,1$ mg/kg (přibližně 4% AUC_{0-24h} u pacientů léčených denní dávkou 10 mg) vedly ke zvýšení preimplantační ztráty.

Everolimus přestupoval přes placentu a působil toxicky na plod. U potkanů everolimus způsobil embryo/fetotoxicitu při systémové expozici nižší než terapeutické, což se projevilo úmrtím plodů a poklesem jejich hmotnosti. Incidence změn na skeletu a malformací (např. rozštěp sterna) byly zvýšeny při dávkách 0,3 a 0,9 mg/kg. U králíků se embryotoxicita projevila zvýšením pozdních resorpcí.

Ve studiích toxicity u juvenilních potkanů zahrnovala systémová toxicita snížení přírůstků tělesné hmotnosti, spotřeby potravy a zpožděné dosažení některých vývojových parametrů s úplnou nebo částečnou úpravou po ukončení podávání. Zdá se, že nejsou signifikantní rozdíly ve vnímavosti juvenilních zvířat k nežádoucím účinkům everolimu v porovnání s dospělými jedinci s možnou výjimkou nálezů na čočkách specifických pro potkany (kdy se zdají být mladá zvířata vnímavější). Studie toxicity u juvenilních opic neprokázala významnou toxicitu.

Studie genotoxicity, pokrývající relevantní cíle sledování genotoxicity, neprokázaly klastogenní nebo mutagenní účinky. Podávání everolimu po dobu až 2 let v nejvyšších dávkách nenaznačilo u myši a potkanů žádný onkogenní potenciál. Tyto dávky odpovídají 4,3 a 0,2násobku očekávané klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxytoluen (E 321)
Magnesium-stearát
Monohydrát laktosy
Hypromelosa
Krospovidon typ A
Mannitol
Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety

2 roky.

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety

3 roky.

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety

3 roky.

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

3 roky.

Stabilita suspenze připravené k použití byla prokázána na dobu 30 minut při použití perorální stříkačky nebo na dobu 60 minut při použití malé sklenice. Suspenze musí být podána okamžitě po

přípravě. Pokud není podána do 30 minut po přípravě při použití perorální stříkačky nebo do 60 minut při použití malé sklenice, musí být suspenze zlikvidována a musí být připravena nová suspenze.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PA/Al/PVC jednodávkový perforovaný blistr obsahující 10 x 1 dispergovatelnou tabletu.

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahuje 30 x 1 dispergovatelnou tabletu.

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahují 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 dispergovatelnou tabletu.

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahují 30 x 1 nebo 100 x 1 dispergovatelnou tabletu.

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

Balení obsahují 30 x 1 nebo 100 x 1 dispergovatelnou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod pro použití a zacházení s přípravkem

Použití perorální stříkačky

Předepsaná dávka přípravku *Votubia* dispergovatelné tablety se vloží do perorální dávkovací stříkačky o objemu 10 ml se stupnicí po 1 ml. Nesmí být překročena celková dávka 10 mg přípravku *Votubia* dispergovatelné tablety při použití maximálně 5 dispergovatelných tablet ve stříkačce. Pokud jsou požadovány vyšší dávky nebo počet tablet, musí být připravena další stříkačka. Dispergovatelné tablety se nesmí lámat ani drtit. Přibližně 5 ml vody a 4 ml vzduchu se natáhne do stříkačky. Naplněná stříkačka se umístí na 3 minuty do nádoby (konusem nahoru), dokud se *Votubia* dispergovatelné tablety nezmění na suspenzi. Bezprostředně před podáním se musí stříkačka 5krát zlehka otočit. Po podání připravené suspenze se do stejné stříkačky natáhne přibližně 5 ml vody a 4 ml vzduchu, obsah se promíchá, aby se rozpustily zbývající částice. Musí se podat celý obsah stříkačky.

Použití malé sklenice

Předepsaná dávka přípravku *Votubia* dispergovatelné tablety se vloží do malé sklenice (maximální objem 100 ml), která obsahuje přibližně 25 ml vody. Nesmí být překročena celková dávka 10 mg přípravku *Votubia* dispergovatelné tablety při použití maximálně 5 dispergovatelných tablet ve sklenici. Pokud jsou požadovány vyšší dávky nebo počet tablet, musí být připravena další sklenice. Dispergovatelné tablety se nesmí lámat ani drtit. Musí se vyčkat tři minuty, aby se vytvořila suspenze. Bezprostředně před vypitím se obsah zlehka promíchá lžičkou. Po podání připravené suspenze se přidá 25 ml vody a zamíchá stejnou lžičkou, aby se rozpustily veškeré zbývající částice. Musí se podat celý obsah sklenice.

Úplný ilustrovaný návod pro použití je doplněn na konci příbalové informace, viz "Pokyny pro použití".

Důležité informace pro ošetřovatele

Objem topické absorpce everolimu není známý. Proto se ošetřovatelům doporučuje, aby se vyhnuli kontaktu se suspenzí. Před a po přípravě suspenze je nutné si pečlivě umýt ruce.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

EU/1/11/710/014-015

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. září 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 23. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 2,5 mg tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje everolimusum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

10 x 1 tableta
30 x 1 tableta
100 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/710/001	10 x 1 tableta
EU/1/11/710/002	30 x 1 tableta
EU/1/11/710/003	100 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Votubia 2,5 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 2,5 mg tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 5 mg tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

30 x 1 tableta
100 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Votubia 5 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 5 mg tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 10 mg tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje everolimusum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

10 x 1 tableta
30 x 1 tableta
100 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/710/006	30 x 1 tableta
EU/1/11/710/007	100 x 1 tableta
EU/1/11/710/008	10 x 1 tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Votubia 10 mg tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 10 mg tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta

30 x 1 dispergovatelná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Před podáním musí být tablety dispergovány ve vodě.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/710/016

30 x 1 dispergovatelná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety, zkrácená forma přijata, pokud je vyžadováno z technických důvodů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta

10 x 1 dispergovatelná tableta
30 x 1 dispergovatelná tableta
100 x 1 dispergovatelná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Před podáním musí být tablety dispergovány ve vodě.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/710/009	10 x 1 dispergovatelná tableta
EU/1/11/710/010	30 x 1 dispergovatelná tableta
EU/1/11/710/011	100 x 1 dispergovatelná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety, zkrácená forma přijata, pokud je vyžadováno z technických důvodů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 3 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta

30 x 1 dispergovatelná tableta
100 x 1 dispergovatelná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Před podáním musí být tablety dispergovány ve vodě.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/710/012	30 x 1 dispergovatelná tableta
EU/1/11/710/013	100 x 1 dispergovatelná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety, zkrácená forma přijata, pokud je vyžadováno technických důvodů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta

30 x 1 dispergovatelná tableta
100 x 1 dispergovatelná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Před podáním musí být tablety dispergovány ve vodě.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/710/014	30 x 1 dispergovatelná tableta
EU/1/11/710/015	100 x 1 dispergovatelná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety, zkrácená forma přijata, pokud je vyžadováno z technických důvodů

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Votubia 2,5 mg tablety

Votubia 5 mg tablety

Votubia 10 mg tablety

everolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek **Votubia** a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Votubia** užívat
3. Jak se přípravek **Votubia** užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek **Votubia** uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek **Votubia a k čemu se používá**

Přípravek **Votubia** je protinádorový léčivý přípravek, který může blokovat růst určitých buněk v těle. Obsahuje léčivou látku zvanou everolimus, která může zmenšovat velikost nádorů ledvin nazývaných renální angiomyolipomy a mozkových nádorů zvaných subependymální obrovskobuněčné astrocytomy (anglická zkratka je SEGA). Tyto nádory jsou způsobené genetickou poruchou zvanou komplex tuberózní sklerózy (anglická zkratka je TSC).

Přípravek **Votubia** tablety se používá k léčbě:

- TSC s angiomyolipomem ledvin u dospělých pacientů, u kterých není nutný bezprostřední chirurgický zákrok.
- SEGA spojenému s TSC u dospělých a dětí, u kterých není vhodný chirurgický zákrok.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Votubia užívat**

Pokud se léčíte s TSC a angiomyolipomem ledvin, přípravek **Votubia** Vám může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s TSC.

Pokud se léčíte se SEGA spojeným s TSC, přípravek **Votubia** Vám může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů se SEGA a který má přístup ke krevním testům, které budou měřit množství přípravku **Votubia** v krvi.

Pečlivě dodržujte všechny pokyny lékaře. Mohou se lišit od obecných pokynů uvedených v této příbalové informaci. Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se přípravku **Votubia** nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

Neužívejte přípravek Votubia

- **jestliže jste alergický(á)** na everolimus, na příbuzné látky, jako je sirolimus nebo temsirolimus, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže jste měl(a) již dříve alergické reakce, požádejte svého lékaře o radu.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Votubia se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte jakékoli problémy s játry, nebo jestliže jste někdy měl(a) onemocnění, které mohlo poškodit játra. V tomto případě Vám může lékař předepsat jinou dávku přípravku Votubia nebo zastavit léčbu, buď na kratší dobu nebo trvale.
- jestliže máte cukrovku (vysokou hladinu cukru v krvi). Přípravek Votubia může zvýšit hladinu cukru v krvi a zhoršit cukrovku. To může vést k tomu, že budete potřebovat inzulin a/nebo užívat (ústy) léky proti cukrovce. Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás projevuje nadměrná žízeň nebo častější močení.
- jestliže máte být očkovan(a) v době, kdy užíváte přípravek Votubia, protože očkování může být méně účinné. V případě použití u dětí se SEGA je před zahájením léčby přípravkem Votubia důležité prodiskutovat s lékařem očkovací program dítěte.
- jestliže máte vysokou hladinu cholesterolu. Votubia může zvýšit hladinu cholesterolu a/nebo dalších tuků v krvi.
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci nebo pokud máte dosud nezahojenou ránu po operaci. Votubia může zvýšit riziko potíží při hojení ran.
- pokud trpíte infekcí. Může být nezbytné léčit infekci před zahájením léčby přípravkem Votubia.
- pokud jste měl(a) dříve hepatitidu B (žloutenku typu B), protože se může během léčby přípravkem Votubia znovu objevit (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- pokud jste podstoupil(a), nebo se chystáte podstoupit léčbu ozařováním (radiační terapii).

Přípravek Votubia také může:

- způsobit vředy v ústech.
 - oslabit imunitní systém (obranyschopnost). Proto můžete být ohrožen(a) infekcí v období, kdy přípravek Votubia užíváte. Pokud máte horečku nebo jiné známky infekce, sdělte to svému lékaři. Některé infekce mohou být závažné a mohou u dospělých i dětí vést k úmrtí.
 - ovlivnit funkci ledvin. Proto bude lékař sledovat funkci ledvin v období, kdy budete užívat přípravek Votubia.
 - způsobit dušnost, kašel a horečku (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
 - způsobit komplikace při radiační terapii. Závažné komplikace ozařování (jako dušnost, pocit na zvracení, průjem, kožní vyrážky a bolest v ústech, dásních a krku) včetně případů, které vedly k úmrtí, byly pozorovány u některých pacientů, kteří užívali everolimus současně s radiační terapií nebo kteří užívali everolimus krátce poté, kdy podstoupili ozařování. Rovněž byly v místech předchozího ozařování u pacientů, kteří v minulosti podstoupili radiační terapii, hlášeny radiační reakce (jako zarudnutí kůže nebo zánět plic).
- Informujte svého lékaře, pokud plánujete v blízké budoucnosti podstoupit radiační terapii nebo pokud jste ji již dříve podstoupil(a).

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objevily tyto příznaky.

Vyšetření krve Vám budou prováděna před léčbou a pravidelně během léčby. Tímto způsobem Vám bude kontrolován počet krvinek (počet bílých a červených krvinek a krevních destiček) v těle, aby se zjistilo, zda na ně Votubia nemá nežádoucí účinky. Vyšetřením krve bude také kontrolována funkce ledvin (hladiny kreatininu, dusíku močoviny v krvi nebo bílkoviny v moči), funkce jater (hladiny transamináz) a hladiny krevního cukru a tuků. Je to proto, že tyto funkce mohou být ovlivněny přípravkem Votubia.

Pokud užíváte přípravek Votubia k léčbě SEGA spojenému s TSC, jsou ke změření množství přípravku Votubia v krvi nezbytné také pravidelné krevní testy, které pomohou lékaři rozhodnout o správném množství přípravku Votubia, který potřebujete.

Děti a dospívající

Přípravek Votubia mohou užívat děti a dospívající se SEGA spojeným s TSC.

Přípravek Votubia není určen pro děti a dospívající s TSC, kteří mají angiomyolipom ledvin při současné absenci SEGA, protože jeho použití nebylo u těchto pacientů studováno.

Další léčivé přípravky a přípravek Votubia

Přípravek Votubia může ovlivnit účinky některých jiných léčivých přípravků. Jestliže souběžně s přípravkem Votubia užíváte jiné léky, může Vám lékař změnit dávku přípravku Votubia nebo ostatních léčivých přípravků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Následující látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Votubia:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol nebo flukonazol a jiné protiplísňové přípravky, užívané k léčbě plísňových infekcí.
- klarithromycin, telithromycin nebo erythromycin, antibiotika užívaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- ritonavir a další léčivé přípravky užívané k léčbě HIV infekce/AIDS.
- verapamil nebo diltiazem používané k léčbě srdečních potíží nebo vysokého krevního tlaku.
- dronedaron, lék užívaný k podpoře regulace srdečního tepu.
- cyklosporin užívaný k zastavení odmítnutí transplantovaných orgánů tělem.
- imatinib užívaný k zamezení růstu abnormálních buněk.
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (jako je ramipril) užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných potíží týkajících se srdce a cév.
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Následující látky mohou omezit účinnost léčby přípravkem Votubia:

- rifampicin, užívaný k léčbě tuberkulózy (TBC).
- efavirenz nebo nevirapin užívané k léčbě HIV infekce/AIDS.
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a jiných stavů.
- dexamethason, kortikosteroidy používané k léčbě různých stavů včetně zánětlivých nebo imunitních potíží.
- fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a jiná antiepileptika užívaná k léčbě křečí nebo epileptických záchvatů.

Během léčby přípravkem Votubia se nemají všechny výše uvedené léčivé přípravky užívat. Pokud užíváte kterýkoli z těchto přípravků, může Vám lékař tento přípravek zaměnit za jiný nebo může změnit dávkování přípravku Votubia.

Pokud užíváte přípravky k léčbě epilepsie, může změna (zvýšení nebo snížení) dávky antiepileptického léku vyžadovat změnu dávky přípravku Votubia. Rozhodne o tom Váš lékař. Pokud dojde ke změně dávky antiepileptika, informujte o tom svého lékaře.

Přípravek Votubia s jídlem a pitím

Pokud užíváte přípravek Votubia, vyhýbejte se konzumaci grapefruitů a grapefruitové šťávy. Může to zvýšit množství přípravku Votubia v krvi, možná až na škodlivou úroveň.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Votubia může poškodit nenarozené dítě a užívání se během těhotenství nedoporučuje. Informujte svého lékaře o tom, že jste těhotná, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.

Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. Jestliže si navzdory těmto opatřením myslíte, že jste mohla otěhotnět, poraďte se se svým lékařem **dříve**, než užijete další dávku přípravku Votubia.

Kojení

Votubia může poškodit kojence. Během léčby a 2 týdny po poslední dávce přípravku Votubia byste neměla kojit. Jestliže kojíte, sdělte to svému lékaři.

Plodnost

Votubia může ovlivnit mužskou a ženskou plodnost. Poradte se se svým lékařem, pokud chcete počít dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se cítíte neobvykle unavený(á) (únava je častým nežádoucím účinkem), věnujte řízení nebo obsluhu strojů zvýšenou pozornost.

Přípravek Votubia obsahuje laktózu

Přípravek Votubia obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Votubia užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Přípravek Votubia existuje ve formě tablet a ve formě dispergovatelných tablet. Důsledně užívejte pouze tablety nebo pouze dispergovatelné tablety a nikdy neužívejte kombinaci obou lékových forem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku Votubia užívat

Pokud užíváte přípravek Votubia k léčbě TSC s angiomyolipomem ledvin, je obvyklá denní dávka 10 mg užívaná jednou denně.

Lékař může doporučit vyšší nebo nižší dávku na základě individuálních potřeb léčby, například pokud máte problémy s ledvinami nebo pokud kromě přípravku Votubia užíváte některé další léčivé přípravky.

Pokud užíváte přípravek Votubia k léčbě TSC se SEGA, lékař stanoví dávku přípravku Votubia, kterou potřebujete užívat, v závislosti na:

- Vašem věku
- velikosti Vašeho těla
- zdraví Vašich jater
- dalších lécích, které užíváte.

Během léčby přípravkem Votubia Vám budou prováděny krevní testy. Slouží ke stanovení množství přípravku Votubia v krvi a k nalezení pro Vás nejvhodnější dávky přípravku.

Jestliže se u Vás během užívání přípravku Votubia objeví určité nežádoucí účinky (viz bod 4), může Vám lékař snížit dávku nebo léčbu přerušit, a to buď krátkodobě, nebo trvale.

Jak užívat tento lék

- Přípravek Votubia tablety užívejte jednou denně.
- Užívejte je vždy ve stejnou denní dobu.
- Užívejte jej důsledně buď s jídlem, nebo bez jídla, ale musíte to dělat stejně každý den.

Spolkněte tablety celé a zapijte je sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte. Pokud užíváte tablety Votubia k léčbě TSC se SEGA a pokud nejste schopný(á) tablety spolknout, můžete je rozmíchat ve sklenici vody:

- Vhodte požadovaný počet tablet do sklenice vody (přibližně 30 ml).
- Mírně míchejte obsah sklenice, dokud se tablety nerozpadnou (přibližně 7 minut) a poté okamžitě vypijte.
- Znovu naplňte sklenici stejným objemem vody (přibližně 30 ml), mírně míchejte zbývajícím obsahem. Vypijte celý objem, abyste si byl jistý(á), že jste užil(a) celou dávku přípravku Votubia tablety.
- Pokud je to nutné, napijte se další vody, abyste vypláchl(a) veškeré zbytky v ústech.

Zvláštní pokyny pro ošetřovatele

Ošetřovatelům se doporučuje, aby se vyhnuli kontaktu se suspenzí přípravku Votubia tablety. Před a po přípravě suspenze je nutné umýt si pečlivě ruce.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Votubia, než jste měl(a)

- Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Votubia, nebo někdo jiný nedopatřením užil Vaše tablety, okamžitě navštivte lékaře nebo jděte okamžitě do nemocnice. Může být nezbytné neodkladné ošetření.
- Vezměte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař zjistil, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Votubia

Jestliže jste zapomněl(a) dávku užít, užijte až další dávku podle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Votubia

Nepřestávejte užívat přípravek Votubia tablety, aniž by Vám to sdělil lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘESTAŇTE užívat přípravek Votubia a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte objeví některý z následujících příznaků alergické reakce:

- Dýchací potíže nebo potíže při polykání
- Otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku (příznaky angioedému)
- Silné svědění kůže se zarudlou vyrážkou nebo kopřivkové pupeny

Závažné nežádoucí účinky přípravku Votubia zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Horečka, kašel, dýchací potíže, sípání (příznaky zánětu plic způsobeného infekcí, také známého jako pneumonie)

Časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- Otok, pocit tíže nebo napětí, bolest, omezená pohyblivost částí těla (může se objevit kdekoli v těle a jde o možný příznak abnormálního nahromadění tekutiny v měkké tkáni způsobeného bloádou lymfatického (mízního) systému, také známého jako lymfedém)
- Vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závratě (známky závažné alergické reakce, také známé jako hypersenzitivita)
- Horečka, kašel, dýchací potíže, sípání (známky zánětu plic, také známého jako pneumonitida)

Méně časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- Vyrážka s malými tekutinou vyplněnými puchýřky, vyskytující se na zarudlé kůži (známky virové infekce, která může být závažná, také známá jako pásový opar)
- Horečka, zimnice, rychlé dýchání a srdeční tep, vyrážka a možná zmatenost a dezorientace (známky závažné infekce známé také jako sepse)

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z těchto nežádoucích účinků, informujte okamžitě svého lékaře, jelikož tyto nežádoucí účinky mohou být život ohrožující.

Další možné nežádoucí účinky přípravku Votubia zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout více než 1 z 10 osob*)

- Infekce horních cest dýchacích
- Bolest v krku a rýma (nazofaryngitida)
- Bolest hlavy, tlak v oblasti očí, nosu nebo tváří (známky zánětu vedlejších nosních dutin a nosu, také známé jako sinusitida)
- Infekce močových cest
- Vysoká hladina lipidů (tuků) v krvi (hypercholesterolemie)
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Kašel
- Vředy v ústech
- Průjem
- Zvracení
- Akné
- Kožní vyrážka
- Únava
- Horečka
- Potíže s menstruací jako je absence pravidelného menstruačního krvácení (amenorea) nebo nepravidelná menstruace
- Bolest v krku (faryngitida)
- Bolest hlavy, závratě, známky vysokého krevního tlaku (hypertenze)

Časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- Infekce středního ucha
- Oteklé, krvácející dásně (známky zánětu dásní, také známé jako gingivitida)
- Zánět kůže (celulitida)
- Vysoká hladina lipidů (tuků) v krvi (hyperlipidemie, zvýšená hladina triglyceridů)
- Snížená hladina fosfátu v krvi (hypofosfatemie)
- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)
- Únava, dušnost, závratě, bledost (známky sníženého počtu červených krvinek, také známé jako anemie)
- Horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcí (známky sníženého počtu bílých krvinek, také známé jako leukopenie, lymfopenie, neutropenie)
- Spontánní krvácení nebo tvorba podlitin (známky sníženého počtu krevních destiček, také známé jako trombocytopenie)
- Bolest v ústech

- Krvácení z nosu (epistaxe)
- Žaludeční nevolnost jako pocit na zvracení (nauzea)
- Bolest břicha
- Silná bolest v podbřišku a oblasti pánve, která může být ostrá s nepravidelným menstruačním cyklem (vaječnickové cysty)
- Nadměrné množství plynu ve střevech (plynatost)
- Zápcha
- Bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, vzednutí a plynatost břicha (známky zánětu žaludeční sliznice, také známé jako gastritida nebo virová gastroenteritida)
- Suchá kůže, svědění (pruritus)
- Zánětlivé projevy na kůži charakterizované zarudnutím, svěděním a výskytem cyst vyplněných roňící tekutinou, které se stávají šupinaté, strupovité nebo ztvrdlé (akneiformní dermatitida)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Bílkovina v moči
- Menstruační potíže jako je silná menstruace (menoragie) nebo krvácení z pochvy
- Potíže se spánkem (nespavost)
- Podrážděnost
- Agresivita
- Vysoká hladina enzymu zvaného krevní laktátdehydrogenáza, která poskytuje informaci o zdraví určitých orgánů
- Vysoká hladina hormonu spouštějícího ovulaci (zvýšený luteinizační hormon v krvi)
- Ztráta tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- Svalové křeče, horečka, červenohnědá moč, které mohou být příznakem svalové poruchy (rhabdomyolýza)
- Vlhký kašel, bolest na hrudi, horečka (známky zánětu dýchacích cest, také známé jako virová bronchitida)
- Porucha vnímání chuti (dysgeusie)
- Menstruační potíže jako je zpožděná menstruace
- Vyšší hladina ženského pohlavního hormonu (zvýšená hladina folikulostimulačního hormonu v krvi)

Není známo (*četnost nelze z dostupných údajů určit*)

- Radiační reakce v místě předchozí radiační léčby (např. zarudnutí kůže nebo zánět plic) (takzvaný radiační recall syndrom)
- Zhoršení nežádoucích účinků radiační léčby

Pokud se některý z těchto nežádoucích účinků projeví v závažné míře, sdělte to prosím svému lékaři a/nebo lékárníkovi. Většina z těchto nežádoucích účinků je lehká nebo středně těžká a většinou vymizí, pokud je Vaše léčba na několik dní přerušena.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících everolimus k léčbě jiných stavů než TSC:

- Poruchy ledvin: změna frekvence nebo absence močení mohou být příznakem selhání ledvin a byly zjištěny u některých pacientů užívajících everolimus. Další příznaky mohou zahrnovat pozměněné funkční testy ledvin (zvýšení kreatininu).
- Příznaky srdečního selhání jako je dušnost, dýchací potíže v poloze vleže, otok chodidel a nohou
- Úplný nebo částečný uzávěr cévy (žilý) krevní sraženinou v dolní končetině (hluboká žilní trombóza). Příznaky mohou zahrnovat otoky a/nebo bolest v jedné z dolních končetin, obvykle v lýtku, zarudnutí nebo zvýšenou teplotu kůže v postiženém místě
- Problémy s hojením ran
- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)

U některých pacientů užívajících everolimus byla zjištěna reaktivace (znovuobjevení) hepatitidy B. Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás během léčby everolimem objeví příznaky hepatitidy B. Prvními

příznaky mohou být horečka, kožní vyrážka, bolest a zánět kloubů. Dalšími příznaky mohou být únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, žloutenka (zežloutnutí kůže) a bolest v nadbřišku. Světlá stolice nebo tmavá moč mohou být také příznaky hepatitidy.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Votubia uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a fólii blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
- Otevřete blistr bezprostředně před užitím přípravku Votubia tablety.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s balením.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Votubia tablety obsahuje

- Léčivou látkou je everolimusum.
Jedna tableta přípravku Votubia 2,5 mg obsahuje everolimusum 2,5 mg.
Jedna tableta přípravku Votubia 5 mg obsahuje everolimusum 5 mg.
Jedna tableta přípravku Votubia 10 mg obsahuje everolimusum 10 mg.
- Pomocnými látkami jsou butylhydroxytoluen (E 321), magnesium-stearát, monohydrát laktosy, hypromelosa, krosповidon typ A a laktosa (viz bod 2 „Přípravek Votubia obsahuje laktózu“).

Jak přípravek Votubia tablety vypadá a co obsahuje toto balení

Votubia 2,5 mg jsou bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s vyrytým “LCL” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 5 mg jsou bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s vyrytým “5” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 10 mg jsou bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s vyrytým “UHE” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 2,5 mg tablety jsou dostupné v baleních po 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 tableta v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 tabletu.

Votubia 5 mg tablety jsou dostupné v baleních po 30 x 1 nebo 100 x 1 tableta v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 tabletu.

Votubia 10 mg tablety jsou dostupné v baleních po 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 tableta v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 tabletu.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být dostupné všechny velikosti balení nebo síly.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety

everolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek **Votubia** a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Votubia** užívat
3. Jak se přípravek **Votubia** užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek **Votubia** uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek **Votubia a k čemu se používá**

Přípravek **Votubia** dispergovatelné tablety obsahuje léčivou látku zvanou everolimus. Přípravek se používá k léčbě dětí od 2 let a dospělých s parciálními záchvaty s nebo bez sekundární generalizace (epilepsie) spojenými s genetickou poruchou zvanou komplex tuberózní sklerózy (anglická zkratka je TSC), které nejsou zvládnutelné pomocí jiných přípravků k léčbě epilepsie (antiepileptik). Parciální záchvaty se vyznačují tím, že zpočátku postihují pouze jednu stranu mozku, můžou se však rozšířit a postihnout tak obě strany mozku (sekundární generalizace). Přípravek **Votubia** dispergovatelné tablety se užívá společně s dalšími léky k léčbě epilepsie.

Přípravek **Votubia** je také protinádorový léčivý přípravek, který může blokovat růst určitých buněk v těle. Přípravek může zmenšovat velikost mozkových nádorů zvaných subependymální obrovskobuněčné astrocytomy (anglická zkratka je SEGA), které jsou způsobené genetickou poruchou zvanou TSC.

Přípravek **Votubia** dispergovatelné tablety se používá k léčbě SEGA spojenému s TSC u dospělých a dětí, u kterých není vhodný chirurgický zákrok.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Votubia užívat**

Přípravek **Votubia** Vám může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů se SEGA či s epileptickými záchvaty a který má přístup ke krevním testům, které budou měřit množství přípravku **Votubia** v krvi.

Pečlivě dodržujte všechny pokyny lékaře. Mohou se lišit od obecných pokynů uvedených v této příbalové informaci. Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se přípravku **Votubia** nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

Neužívejte přípravek Votubia

- **jestliže jste alergický(á)** na everolimus, na příbuzné látky, jako je sirolimus nebo temsirolimus, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže jste měl (a) již dříve alergické reakce, požádejte svého lékaře o radu.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Votubia se porad'te se svým lékařem:

- jestliže máte jakékoli problémy s játry, nebo jestliže jste někdy měl(a) onemocnění, které mohlo poškodit játra. V tomto případě Vám může lékař předepsat jinou dávku přípravku Votubia nebo zastavit léčbu, buď na kratší dobu nebo trvale.
- jestliže máte cukrovku (vysokou hladinu cukru v krvi). Přípravek Votubia může zvýšit hladinu cukru v krvi a zhoršit cukrovku. To může vést k tomu, že budete potřebovat inzulin a/nebo užívat (ústy) léky proti cukrovce. Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás projevuje nadměrná žízeň nebo častější močení.
- jestliže máte být očkovan(a) v době, kdy užíváte přípravek Votubia, protože očkování může být méně účinné. V případě použití u dětí se SEGA nebo s epileptickými záchvaty je před zahájením léčby přípravkem Votubia důležité prodiskutovat s lékařem očkovací program dítěte.
- jestliže máte vysokou hladinu cholesterolu. Votubia může zvýšit hladinu cholesterolu a/nebo dalších tuků v krvi.
- pokud jste nedávno podstoupil(a) operaci nebo pokud máte dosud nezahojenou ránu po operaci. Votubia může zvýšit riziko potíží při hojení ran.
- pokud trpíte infekcí. Může být nezbytné léčit infekci před zahájením léčby přípravkem Votubia.
- pokud jste měl(a) dříve hepatitidu B (žloutenku typu B), protože se může během léčby přípravkem Votubia znovu objevit (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
- pokud jste podstoupil(a), nebo se chystáte podstoupit léčbu ozařováním (radiační terapii).

Přípravek Votubia také může:

- způsobit vředy v ústech.
 - oslabit imunitní systém (obranyschopnost). Proto můžete být ohrožen(a) infekcí v období, kdy přípravek Votubia užíváte. Pokud máte horečku nebo jiné známky infekce, sdělte to svému lékaři. Některé infekce mohou být závažné a mohou u dospělých i dětí vést k úmrtí.
 - ovlivnit funkci ledvin. Proto bude lékař sledovat funkci ledvin v období, kdy budete užívat přípravek Votubia.
 - způsobit dušnost, kašel a horečku (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).
 - způsobit komplikace při radiační terapii. Závažné komplikace ozařování (jako dušnost, pocit na zvracení, průjem, kožní vyrážky a bolest v ústech, dásních a krku) včetně případů, které vedly k úmrtí, byly pozorovány u některých pacientů, kteří užívali everolimus současně s radiační terapií nebo kteří užívali everolimus krátce poté, kdy podstoupili ozařování. Rovněž byly v místech předchozího ozařování u pacientů, kteří v minulosti podstoupili radiační terapii, hlášeny radiační reakce (jako zarudnutí kůže nebo zánět plic).
- Informujte svého lékaře, pokud plánujete v blízké budoucnosti podstoupit radiační terapii nebo pokud jste ji již dříve podstoupil(a).

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás objevily tyto příznaky.

Vyšetření krve Vám budou prováděna před léčbou a pravidelně během léčby. Tímto způsobem Vám bude kontrolován počet krvinek (počet bílých a červených krvinek a krevních destiček) v těle, aby se zjistilo, zda na ně Votubia nemá nežádoucí účinky. Vyšetřením krve bude také kontrolována funkce ledvin (hladiny kreatininu, dusíku močoviny v krvi nebo bílkoviny v moči), funkce jater (hladiny transamináz) a hladiny krevního cukru a tuků. Je to proto, že tyto funkce mohou být ovlivněny přípravkem Votubia.

Ke změření množství přípravku Votubia v krvi jsou nezbytné také pravidelné krevní testy, které pomohou lékaři rozhodnout o správném množství přípravku Votubia, který potřebujete.

Děti a dospívající

Přípravek Votubia mohou užívat děti a dospívající se SEGA spojeným s TSC.

Přípravek Votubia není vhodný pro děti do 2 let s TSC a s epileptickými záchvaty.

Další léčivé přípravky a přípravek Votubia

Přípravek Votubia může ovlivnit účinky některých jiných léčivých přípravků. Jestliže souběžně s přípravkem Votubia užíváte jiné léky, může Vám lékař změnit dávku přípravku Votubia nebo ostatních léčivých přípravků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Následující látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Votubia:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol nebo flukonazol a jiné protiplísňové přípravky, užívané k léčbě plísňových infekcí.
- klarithromycin, telithromycin nebo erythromycin, antibiotika užívaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- ritonavir a další léčivé přípravky užívané k léčbě HIV infekce/AIDS.
- verapamil nebo diltiazem používané k léčbě srdečních potíží nebo vysokého krevního tlaku.
- dronedaron, lék užívaný k podpoře regulace srdečního tepu.
- cyklosporin užívaný k zastavení odmítnutí transplantovaných orgánů tělem.
- imatinib užívaný k zamezení růstu abnormálních buněk.
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (jako je ramipril) užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných potíží týkajících se srdce nebo cév.
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Následující látky mohou omezit účinnost léčby přípravkem Votubia:

- rifampicin, užívaný k léčbě tuberkulózy (TBC).
- efavirenz nebo nevirapin užívané k léčbě HIV infekce/AIDS.
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a jiných stavů.
- dexamethason, kortikosteroidy používané k léčbě různých stavů včetně zánětlivých nebo imunitních potíží.
- fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a jiná antiepileptika užívaná k léčbě křečí nebo epileptických záchvatů.

Během léčby přípravkem Votubia se nemají všechny výše uvedené léčivé přípravky užívat. Pokud užíváte kterýkoli z těchto přípravků, může Vám lékař tento přípravek zaměnit za jiný nebo může změnit dávkování přípravku Votubia.

Pokud užíváte přípravky k léčbě epilepsie, může změna (zvýšení nebo snížení) dávky antiepileptického léku vyžadovat změnu dávky přípravku Votubia. Rozhodne o tom Váš lékař. Pokud dojde ke změně dávky antiepileptika, informujte o tom svého lékaře.

Pokud držíte speciální dietu ke snížení četnosti výskytu záchvatů, informujte před užitím přípravku Votubia svého lékaře.

Přípravek Votubia s jídlem a pitím

Pokud užíváte přípravek Votubia, vyhýbejte se konzumaci grapefruitů a grapefruitové šťávy. Může to zvýšit množství přípravku Votubia v krvi, možná až na škodlivou úroveň.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Votubia může poškodit nenarozené dítě a užívání se během těhotenství nedoporučuje. Informujte svého lékaře o tom, že jste těhotná, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.

Ženy, které by mohly otěhotnět, musí během léčby a 8 týdnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. Jestliže si navzdory těmto opatřením myslíte, že jste mohla otěhotnět, poraďte se se svým lékařem **dříve**, než užijete další dávku přípravku Votubia.

Kojení

Votubia může poškodit kojence. Během léčby a 2 týdny po poslední dávce přípravku Votubia byste neměla kojit. Jestliže kojíte, sdělte to svému lékaři.

Plodnost

Votubia může ovlivnit mužskou a ženskou plodnost. Poradte se se svým lékařem, pokud chcete počít dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se cítíte neobvykle unavený(á) (únava je častým nežádoucím účinkem), věnujte řízení nebo obsluhu strojů zvýšenou pozornost.

Přípravek Votubia obsahuje laktózu

Přípravek Votubia obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Votubia užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Přípravek Votubia existuje ve formě tablet a ve formě dispergovatelných tablet. Důsledně užívejte pouze tablety nebo pouze dispergovatelné tablety a nikdy neužívejte kombinaci obou lékových forem. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku Votubia užívat

Lékař stanoví dávku přípravku Votubia, kterou potřebujete užívat, v závislosti na:

- Vašem věku
- velikosti Vašeho těla
- zdraví Vašich jater
- dalších lécích, které užíváte.

Během léčby přípravkem Votubia Vám budou prováděny krevní testy. Slouží ke stanovení množství přípravku Votubia v krvi a k nalezení pro Vás nejvhodnější dávky přípravku.

Jestliže se u Vás během užívání přípravku Votubia objeví určité nežádoucí účinky (viz bod 4), může Vám lékař snížit dávku nebo léčbu přerušit, a to buď krátkodobě, nebo trvale.

Jak užívat tento lék

- Přípravek Votubia dispergovatelné tablety užívejte jednou denně.
- Užívejte je vždy ve stejnou denní dobu.
- Užívejte je důsledně buď s jídlem, nebo bez jídla, ale musíte to dělat stejně každý den.

Užívejte přípravek Votubia dispergovatelné tablety pouze jako perorální suspenzi

Dispergovatelné tablety nekousejte ani nedrťte. Nepolykejte je celé. Musíte smíchat dispergovatelné tablety s vodou, aby se vytvořila zakalená tekutina (známá jako perorální suspenze).

Jak si připravit a užívat perorální suspenzi

Perorální suspenzi připravíte smícháním dispergovatelných tablet s vodou buď v perorální stříkačce nebo v malé sklenici. Perorální suspenzi musíte vypít ihned po její přípravě. Pokud suspenzi neužijete do 30 minut v případě perorální stříkačky nebo do 60 minut v případě použití malé sklenice, suspenzi je nutné zlikvidovat a připravit novou. Přečtěte si prosím detailní pokyny na konci této příbalové informace, abyste zjistil(a), jak to provést. Kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud si nejste jistý(á).

Zvláštní pokyny pro ošetřovatele

Ošetřovatelům se doporučuje, aby se vyhnuli kontaktu se suspenzí přípravku Votubia dispergovatelné tablety. Před a po přípravě suspenze je nutné umýt si pečlivě ruce.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Votubia, než jste měl(a)

- Jestliže jste užil(a) příliš mnoho dispergovatelných tablet přípravku Votubia, nebo někdo jiný nedopatřením užil Vaše dispergovatelné tablety, okamžitě navštivte lékaře nebo jděte okamžitě do nemocnice. Může být nezbytné neodkladné ošetření.
- Vezměte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař zjistil, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Votubia

Jestliže jste zapomněl(a) dávku užít, užijte až další dávku podle plánu. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané dispergovatelné tablety.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Votubia

Nepřestávejte užívat přípravek Votubia dispergovatelné tablety, aniž by Vám to sdělil lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘESTAŇTE užívat přípravek Votubia a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte objeví některý z následujících příznaků alergické reakce:

- Dýchací potíže nebo potíže při polykání
- Otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku (příznaky angioedému)
- Silné svědění kůže se zarudlou vyrážkou nebo kopřivkové pupeny

Závažné nežádoucí účinky přípravku Votubia zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Horečka, kašel, dýchací potíže, sípání (příznaky zánětu plic způsobeného infekcí, také známého jako pneumonie)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Otok, pocit tíže nebo napětí, bolest, omezená pohyblivost částí těla (může se objevit kdekoli v těle a jde o možný příznak abnormálního nahromadění tekutiny v měkké tkáni způsobeného bloádou lymfatického (mízního) systému, také známého jako lymfedém)
Vyrážka, svědění, kopřivka, dýchací potíže nebo potíže při polykání, závratě (známky závažné alergické reakce, také známé jako hypersenzitivita)
- Horečka, kašel, dýchací potíže, sípání (známky zánětu plic, také známého jako pneumonitida)

Méně časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 ze 100 osob*)

- Vyrážka s malými tekutinou vyplněnými puchýřky, vyskytující se na zarudlé kůži (známky virové infekce, která může být závažná, také známá jako pásový opar)
- Horečka, zimnice, rychlé dýchání a srdeční tep, vyrážka a možná zmatenost a dezorientace (známky závažné infekce známé také jako sepse)

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv z těchto nežádoucích účinků, informujte okamžitě svého lékaře, jelikož tyto nežádoucí účinky mohou být život ohrožující.

Další možné nežádoucí účinky přípravku Votubia zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout více než 1 z 10 osob*)

- Infekce horních cest dýchacích
- Bolest v krku a rýma (nazofaryngitida)
- Bolest hlavy, tlak v oblasti očí, nosu nebo tváří (známky zánětu vedlejších nosních dutin a nosu, také známé jako sinusitida)
- Infekce močových cest
- Vysoká hladina lipidů (tuků) v krvi (hypercholesterolemie)
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Kašel
- Vředy v ústech
- Průjem
- Zvracení
- Akné
- Kožní vyrážka
- Únava
- Horečka
- Potíže s menstruací jako je absence pravidelného menstruačního krvácení (amenorea) nebo nepravidelná menstruace
- Bolest v krku (faryngitida)
- Bolest hlavy, závratě, známky vysokého krevního tlaku (hypertenze)

Časté nežádoucí účinky (*mohou postihnout až 1 z 10 osob*)

- Infekce středního ucha
- Oteklé, krvácející dásně (známky zánětu dásní, také známé jako gingivitida)
- Zánět kůže (celulitida)
- Vysoká hladina lipidů (tuků) v krvi (hyperlipidemie, zvýšená hladina triglyceridů)
- Snížená hladina fosfátu v krvi (hypofosfatemie)
- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)
- Únava, dušnost, závratě, bledost (známky sníženého počtu červených krvinek, také známé jako anemie)
- Horečka, bolest v krku nebo vředy v ústech způsobené infekcí (známka sníženého počtu bílých krvinek, známé také jako leukopenie, lymfopenie, neutropenie)
- Spontánní krvácení nebo tvorba podlitin (známka sníženého počtu krevních destiček, také známé jako trombocytopenie)
- Bolest v ústech
- Krvácení z nosu (epistaxe)
- Žaludeční nevolnost jako pocit na zvracení (nauzea)
- Bolest břicha
- Silná bolest v podbříšku a oblasti pánve, která může být ostrá s nepravidelným menstruačním cyklem (vaječnickové cysty)
- Nadměrné množství plynu ve střevech (plynatost)
- Zácpa

- Bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, vzedmutí a plynatost břicha (známky zánětu žaludeční sliznice, také známé jako gastritida nebo virová gastroenteritida)
- Suchá kůže, svědění (pruritus)
- Zánětlivé projevy na kůži charakterizované zarudnutím, svěděním a výskytem cyst vyplněných ronící tekutinou, které se stávají šupinaté, strupovité nebo ztvrdlé (akneiformní dermatitida)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Bílkovina v moči
- Menstruační potíže jako je silná menstruace (menoragie) nebo krvácení z pochvy
- Potíže se spánkem (nespavost)
- Podrážděnost
- Agresivita
- Vysoká hladina enzymu zvaného krevní laktátdehydrogenáza, která poskytuje informaci o zdraví určitých orgánů
- Vysoká hladina hormonu spouštějícího ovulaci (zvýšený luteinizační hormon v krvi)
- Ztráta tělesné hmotnosti

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Svalové křeče, horečka, červenohnědá moč, které mohou být příznakem svalové poruchy (rhabdomyolýza)
- Vlhký kašel, bolest na hrudi, horečka (známky zánětu dýchacích cest, také známé jako virová bronchitida)
- Porucha vnímání chuti (dysgeusie)
- Menstruační potíže jako je zpožděná menstruace
- Vyšší hladina ženského pohlavního hormonu (zvýšená hladina folikulo stimulačního hormonu v krvi)

Pokud se některý z těchto nežádoucích účinků projeví v závažné míře, sdělte to prosím svému lékaři a/nebo lékárníkovi. Většina z těchto nežádoucích účinků je lehká nebo středně těžká a většinou vymizí, pokud je Vaše léčba na několik dní přerušena.

Další nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů užívajících everolimus k léčbě jiných stavů než TSC:

- Poruchy ledvin: změna frekvence nebo absence močení mohou být příznakem selhání ledvin a byly zjištěny u některých pacientů užívajících everolimus. Další příznaky mohou zahrnovat pozmeněné funkční testy ledvin (zvýšení kreatininu).
- Příznaky srdečního selhání jako je dušnost, dýchací potíže v poloze vleže, otok chodidel a nohou
- Úplný nebo částečný uzávěr cévy (žilý) krevní sraženinou v dolní končetině (hluboká žilní trombóza). Příznaky mohou zahrnovat otoky a/nebo bolest v jedné z dolních končetin, obvykle v lýtku, zarudnutí nebo zvýšenou teplotu kůže v postiženém místě
- Problémy s hojením ran
- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)

U některých pacientů užívajících everolimus byla zjištěna reaktivace (znovuobjevení) hepatitidy B. Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás během léčby everolimem objeví příznaky hepatitidy B. Prvními příznaky mohou být horečka, kožní vyrážka, bolest a zánět kloubů. Dalšími příznaky mohou být únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, žloutenka (zežloutnutí kůže) a bolest v nadbřišku. Světlá stolice nebo tmavá moč mohou být také příznaky hepatitidy.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Votubia uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a fólii blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
- Otevřete blistr bezprostředně před užitím přípravku Votubia dispergovatelné tablety.
- Stabilita suspenze připravené k použití byla prokázána na dobu 60 minut. Po přípravě musí být suspenze okamžitě podána. Pokud ji neužijete do 60 minut, vyhod'te ji a připravte si novou suspenzi.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace s balením.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Votubia dispergovatelné tablety obsahuje

- Léčivou látkou je everolimusum.
Jedna dispergovatelná tableta přípravku Votubia 1 mg obsahuje everolimusum 1 mg.
Jedna dispergovatelná tableta přípravku Votubia 2 mg obsahuje everolimusum 2 mg.
Jedna dispergovatelná tableta přípravku Votubia 3 mg obsahuje everolimusum 3 mg.
Jedna dispergovatelná tableta přípravku Votubia 5 mg obsahuje everolimusum 5 mg.
- Dalšími složkami jsou butylhydroxytoluen (E 321), magnesium-stearát, monohydrát laktosy, hypromelosa, krosповidon typ A, mannitol, mikrokrytalická celuloza a koloidní bezvodý oxid křemičitý (viz bod 2 „Přípravek Votubia obsahuje laktózu“).

Jak přípravek Votubia dispergovatelné tablety vypadá a co obsahuje toto balení

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety jsou bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a bez půlicí rýhy. Mají vyryté “D1” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety jsou bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a bez půlicí rýhy. Mají vyryté “D2” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 3 mg dispergovatelné tablety jsou bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a bez půlicí rýhy. Mají vyryté “D3” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 5 mg dispergovatelné tablety jsou bílé až slabě nažloutlé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami a bez půlicí rýhy. Mají vyryté “D5” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Votubia 1 mg dispergovatelné tablety jsou dostupné v baleních po 30 dispergovatelných tabletách v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 tabletu.

Votubia 2 mg dispergovatelné tablety jsou dostupné v baleních po 10 x 1, 30 x 1 nebo 100 x 1 dispergovatelné tabletě v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 tabletu.

Votubia 3 mg a 5 mg dispergovatelné tablety jsou dostupné v baleních po 30 x 1 nebo 100 x 1 dispergovatelné tabletě v jednodávkových perforovaných blistrech obsahujících 10 x 1 tabletu.

Na trhu ve Vaší zemi nemusí být všechny velikosti balení nebo síly.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

POKYNY PRO POUŽITÍ

Přečtěte si a pečlivě následujte tyto pokyny, abyste věděl(a), jak správně připravit lék. Vypadá jako zakalená tekutina (známá jako perorální suspenze).

Pro přípravu a užití suspenze Votubia používejte perorální stříkačku nebo malou sklenici – nepoužívejte nic jiného.

Důležité informace:

Užívejte přípravek Votubia dispergovatelné tablety pouze jako suspenzi.

Tyto pokyny slouží pro podání dávky 1 mg až 10 mg.

- Nejvyšší množství, které můžete užít při použití perorální stříkačky nebo malé sklenice najednou, je 10 mg při užití maximálně 5 dispergovatelných tablet.
- Pokud potřebujete užít větší množství nebo vyšší počet než 5 dispergovatelných tablet, rozdělte dávku a zopakujte kroky při použití stejné perorální stříkačky nebo malé sklenice.
- Pokud si nejste zcela jistý(á), požádejte svého lékaře nebo lékárníka o radu, jak dávku rozdělit.

Ošetřovatelé se mají vyhnout kontaktu kůže s perorální suspenzí. Uchovávejte tento přípravek mimo dosah dětí.

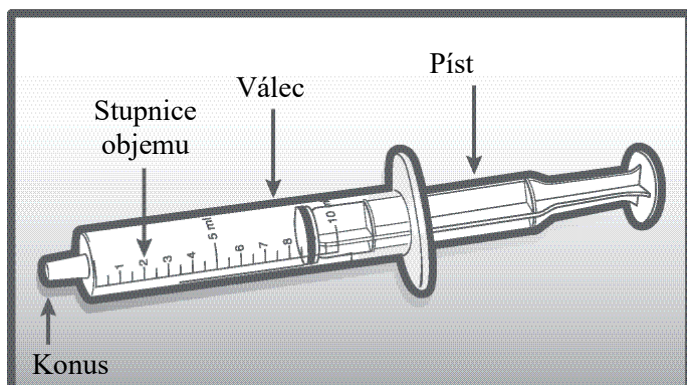
K přípravě perorální suspenze používejte pouze vodu (pitnou vodu z vodovodu nebo neperlivou balenou vodu). Nepoužívejte džus nebo jiné tekutiny.

Perorální suspenzi musí pacient vypít ihned po její přípravě. Pokud pacient suspenzi neužije do 30 minut v případě perorální stříkačky nebo do 60 minut v případě použití malé sklenice, suspenzi je nutné zlikvidovat a připravit novou.

Návod pro ošetřovatele připravující suspenzi v perorální stříkačce:

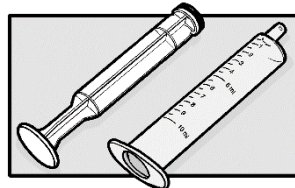
Budete potřebovat:

- Blistr s dispergovatelnými tabletami přípravku Votubia
- Nůžky k otevření blistru
- 10ml perorální stříkačku kalibrovanou po 1 ml (pro jednorázové použití): viz obrázek níže
- 2 čisté sklenice
- Přibližně 30 ml vody



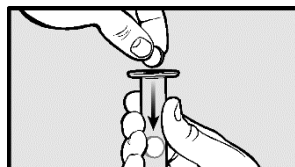
Příprava

1. Umyjte a osušte si ruce.
2. Vezměte 10ml perorální stříkačku a vytáhněte píst, vyjměte ho z válce stříkačky.

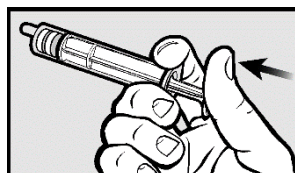


Přidání dispergovatelných tablet

3. S pomocí nůžek otevřete blistr podél tečkované linie. Vyjměte dispergovatelné tablety z blistru. Vložte je přímo do válce perorální stříkačky.

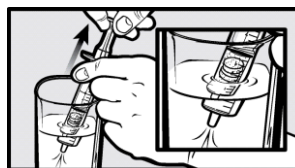


4. Zasuňte píst do válce perorální stříkačky. Tlačte na píst, dokud se nedotkne dispergovatelných tablet.



Doplnění vody

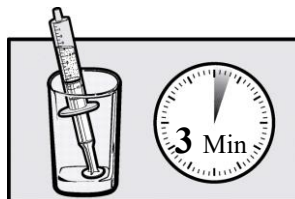
5. Naplňte malou sklenici vodou (pitná voda z vodovodu nebo neperlivá balená voda). Ponořte konus stříkačky do vody. Natáhněte přibližně 5 ml vody pomalým vytažením pístu, dokud není dosaženo rysky 5 ml na stříkačce.



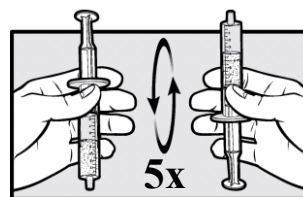
Poznámka: Množství vody v perorální stříkačce nemusí být přesné, ale všechny tablety musí být ponořené. Pokud se některá tableta vzpříčí v suché horní části perorální stříkačky, opatrně zatřeste perorální stříkačkou, dokud tablety nespadnou do vody.

Míchání léku

6. Uchopte perorální stříkačku konusem nahoru. Pomalu stahujete píst dolů, abyste doplnil(a) vzduch na rysku 9 ml na stříkačce.
7. Vložte plnou perorální stříkačku do čisté prázdné sklenice konusem nahoru. Počkejte 3 minuty – dokud se dispergovatelné tablety zcela nerozpadnou.

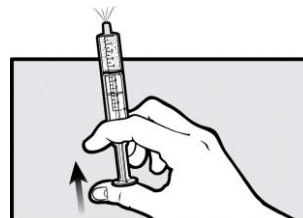


8. Promíchejte lék pomalým otáčením perorální stříkačky, otočte pětkrát těsně před podáním dávky. Neprotřepávejte. Použijte perorální suspenzi okamžitě. Pokud ji neužijete do 30 minut, vyhoďte ji a připravte novou suspenzi.



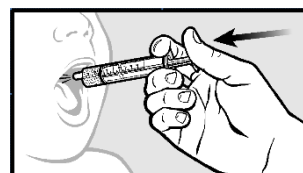
Odstranění vzduchu

9. Uchopte perorální stříkačku konusem nahoru. Pomalu stlačte píst, abyste odstranil(a) většinu vzduchu (malé množství vzduchu u konusu je v pořádku).



Podání léku

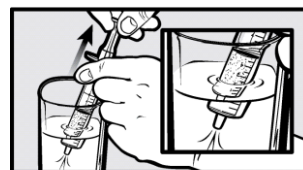
10. Vložte perorální stříkačku do úst pacienta. Pomalu stlačte píst, abyste vytlačil(a) celý obsah perorální stříkačky.



11. Opatrně vyjměte perorální stříkačku z úst pacienta.

Ujistěte se, že byl použit veškerý lék

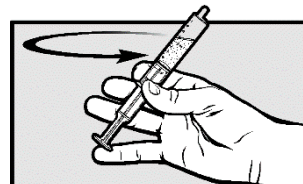
12. Ponořte konus perorální stříkačky do sklenice naplněné vodou. Natáhněte 5 ml vody pomalým natažením pístu nahoru.



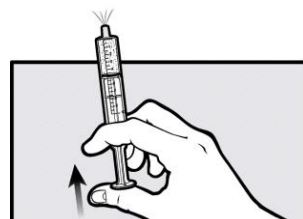
13. Uchopte perorální stříkačku konusem nahoru. Pomalu stáhněte píst dolů, abyste doplnil(a) vzduch až na rysku 9 ml na stříkačce.



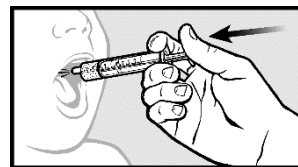
14. Míchejte vodu v perorální stříkačce s konusem nahoru, aby se vypláchl veškerý lék uvnitř.



15. Držte perorální stříkačku konusem nahoru. Opatrně stlačte píst, abyste odstranil(a) většinu vzduchu.



16. Vložte perorální stříkačku do úst pacienta. Pomalu stlačte píst, abyste vytlačil(a) celý obsah perorální stříkačky.



17. Opatrně vyjměte perorální stříkačku z úst pacienta.

Pokud je celková předepsaná dávka vyšší než 10 mg nebo pokud je nutné pro přípravu dávky použít více než 5 dispergovatelných tablet, opakujte kroky 2 až 17, abyste dokončil(a) podávání dávky.

Omytí

18. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat perorální stříkačku.

19. Umyjte a osušte si ruce.

Návod pro pacienty nebo ošetřovatele připravující suspenzi v malé sklenici:

Budete potřebovat:

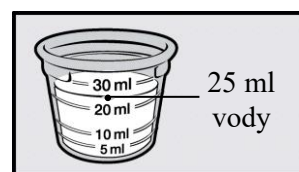
- Blistr s dispergovatelnými tabletami přípravku Votubia
- Nůžky k otevření blistru
- 1 malou sklenici (maximální objem 100 ml)
- Dávkovač na léky o objemu 30 ml k odměření objemu vody
- Přibližně 50 ml vody k přípravě suspenze
- Lžičku k míchání

Příprava

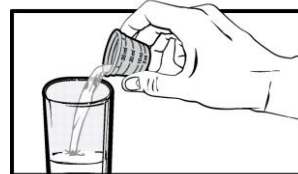
1. Umyjte a osušte si ruce.

Doplnění vody

2. Nalijte asi 25 ml vody do dávkovače na léky o objemu 30 ml. Množství doplněné vody nemusí být přesné.



3. Vodu z dávkovače na léky nalijte do malé sklenice.



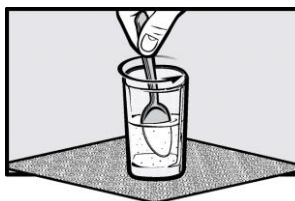
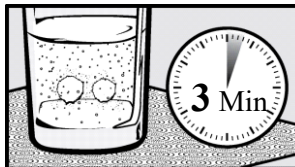
Přidání dispergovatelných tablet

4. Pomocí nůžek otevřete blistr podél tečkované linie. Vyjměte dispergovatelné tablety z blistru.
5. Vhod'te dispergovatelné tablety do vody.



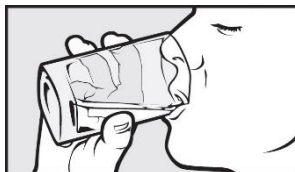
Míchání léku

6. Počkejte 3 minuty, dokud se dispergovatelné tablety zcela nerozpadnou.
7. Pozvolně rozmíchejte obsah sklenice lžičkou a poté okamžitě pokračujte k bodu 8.



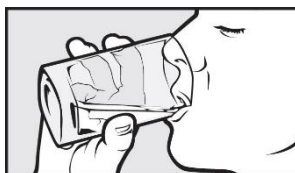
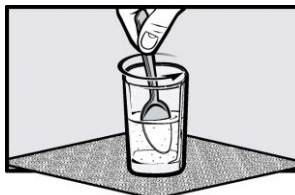
Užití léku

8. Pacient musí okamžitě vypít veškerý objem perorální suspenze ze sklenice. Pokud není suspenze použita do 60 minut, vyhod'te ji a připravte novou suspenzi.



Ujistěte se, že byl použit veškerý lék

9. Naplňte znovu sklenici stejným množstvím vody (asi 25 ml). Zamíchejte obsah lžičkou, abyste odstranil(a) veškeré zbytky léku ze sklenice a lžičky.
10. Pacient musí vypít veškerou suspenzi ze sklenice.
Pokud je celková předpsaná dávka vyšší než 10 mg nebo pokud je nutné pro přípravu dávky použít více než 5 dispergovatelných tablet, zopakujte kroky 2 až 10 až do užití celé dávky.



Čištění

11. Sklenici a lžičku opláchněte pečlivě čistou vodou. Otřete sklenici a lžičku čistým papírovým ručníkem. Do dalšího použití uchovávejte na suchém a čistém místě.



12. Umyjte a osušte si ruce.
-