

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votubia tabletter 2,5 mg  
Votubia tabletter 5 mg  
Votubia tabletter 10 mg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Votubia tabletter 2,5 mg

Hver tablet indeholder 2,5 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 74 mg lactose.

### Votubia tabletter 5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 149 mg lactose.

### Votubia tabletter 10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 297 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

### Votubia tabletter 2,5 mg

Hvide til svagt gullige aflange tabletter (ca. 10,1 mm i længden og 4,1 mm i bredden) med facetslebet kant og uden delekærv, præget med "LCL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

### Votubia tabletter 5 mg

Hvide til svagt gullige aflange tabletter (ca. 12,1 mm i længden og 4,9 mm i bredden) med facetslebet kant og uden delekærv, præget med "5" på den ene side og "NVR" på den anden side.

### Votubia tabletter 10 mg

Hvide til svagt gullige aflange tabletter (ca. 15,1 mm i længden og 6,0 mm i bredden) med facetslebet kant og uden delekærv, præget med "UHE" på den ene side og "NVR" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Renal angiomyolipom i forbindelse med tuberøst sklerosekompleks (TSC)

Votubia er indiceret til behandling af voksne patienter med renal angiomyolipom i tilknytning til TSC med risiko for komplikationer (baseret på faktorer som f.eks. tumorstørrelse eller tilstedeværelse af aneurisme eller af multiple eller bilaterale tumorer), men hvor umiddelbart indgreb ikke er påkrævet.

Evidensen er baseret på analyse af ændringen i summen af angiomyolipom-volumen.

#### Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i tilknytning til TSC

Votubia er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med SEGA i tilknytning til TSC, som kræver terapeutisk intervention, men som ikke er egnet til operation.

Evidensen er baseret på analyse af ændringen i SEGA-volumen. Der er ikke påvist nogen yderligere klinisk fordel, såsom forbedring i sygdoms-relaterede symptomer.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Votubia bør initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter med TSC og terapeutisk lægemiddelmonitorering.

#### Dosering

##### Renal angiomyolipom i tilknytning til TSC

Den anbefalede dosis af everolimus er 10 mg en gang dagligt. Behandling bør fortsætte så længe, der observeres en klinisk fordel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste sædvanlige dosis.

##### SEGA i tilknytning til TSC

Omhyggelig titrering kan være nødvendig for at opnå optimal terapeutisk virkning. Hvilke doser, der vil kunne tolereres og være virkningsfulde, varierer fra patient til patient. Samtidig antiepileptisk behandling kan påvirke metabolismen af everolimus og kan bidrage til denne forskel (se pkt. 4.5).

Dosis er individuel, baseret på overfladeareal (*Body Surface Area (BSA)*) ved brug af Dubois formel, hvor vægt (W) angives i kilogram og højde (H) angives i centimeter:

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

Den anbefalede startdosis af Votubia til behandling af patienter med SEGA er 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Hos patienter fra 1 år til under 3 år anbefales en højere startdosis på 7 mg/m<sup>2</sup>, baseret på farmakokinetiske simuleringer (se pkt. 5.2). Forskellige styrker af Votubia tabletter kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.

Everolimus-dal-koncentrationer i fuldblod skal vurderes mindst 1 uge efter behandlingsstart. Dosis bør titreres, således at der opnås dal-koncentrationer på 5 til 15 nanogram/ml. Dosis kan øges, for at opnå en højere dal-koncentration inden for det målrettede interval, for at opnå optimal effekt under hensyntagen til tolerabiliteten.

Individualiseret dosering bør titreres ved at øge dosis i trin af 2,5 mg for at nå mål-dal-koncentrationen for optimalt klinisk respons. Effekt, sikkerhed, samtidig behandling og den aktuelle dal-koncentration bør tages i betragtning ved planlægning af dosistitrering. Individualiseret dosistitrering kan baseres på simpel forholdsregning:

$$\text{Ny everolimusdosis} = \text{aktuel dosis} \times (\text{målkoncentration} / \text{aktuel koncentration})$$

For eksempel: en patients aktuelle BSA-baserede dosis er 2,5 mg med en *steady state*-koncentration på 4 nanogram/ml. For at opnå en målkoncentration over den nedre  $C_{\min}$ -grænse på 5 nanogram/ml, fx 8 nanogram/ml, skal den nye everolimusdosis være 5 mg (en stigning på 2,5 mg i forhold til den aktuelle daglige dosis). I tilfælde, hvor den reviderede dosis ikke er et multiplum af 2,5 mg, skal den rundes op til næste tilgængelige tablet-styrke.

Dosisanbefalinger for pædiatriske patienter med SEGA stemmer overens med anbefalingerne for voksne med SEGA, bortset fra for patienter mellem 1 år til under 3 år og patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnittet om "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 5.2).

SEGA-volumen bør evalueres ca. hver 3. måned efter påbegyndelse af Votubia-behandling, og ved efterfølgende dosisjusteringer skal ændringer i SEGA-volumen, tilhørende dal-koncentrationer er og tolerabilitet tages i betragtning.

Når en stabil dosis er opnået, skal dal-koncentrationen monitoreres hver 3. til 6. måned hos patienter med vekslende BSA eller hver 6. til 12. måned hos patienter med stabilt BSA, så længe behandlingen står på.

Behandling bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk fordel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste sædvanlige ordinerede dosis.

#### Dosisjustering som følge af bivirkninger

Håndtering af svære og/eller uacceptable formodede bivirkninger kan kræve dosisreduktion og/eller midlertidig afbrydelse af Votubia-behandlingen. For bivirkninger af Grad 1 er dosisjustering normalt ikke påkrævet. Hvis dosisreduktion er nødvendig, er den anbefalede dosis ca. 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis. For dosisreduktioner under den lavest tilgængelige styrke, kan dosering hver anden dag overvejes.

Tabel 1 opsummerer anbefalinger for dosisjustering ved specifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

**Tabel 1    Anbefalinger for dosisjustering af Votubia**

<b>Bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>1</sup></b>	<b>Dosisjustering af Votubia</b>
Non-infektøs pneumonitis	Grad 2	Overvej pause i behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis. Seponer behandlingen, hvis der ikke registreres en bedring inden for 4 uger.
	Grad 3	Afbryd behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis. Hvis der igen opstår toksicitet af Grad 3, skal seponering overvejes.
	Grad 4	Seponer Votubia.

Stomatitis	Grad 2	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis. Hvis stomatitis recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Anden non-hæmatologisk toksicitet (eksklusive metaboliske bivirkninger)	Grad 2	Hvis toksiciteten tolereres, er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis toksiciteten ikke tolereres, pauseres behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis. Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 2, afbrydes Votubia indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 3, kan seponering overvejes.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Metaboliske bivirkninger (f.eks. hyperglykæmi, dyslipidæmi)	Grad 2	Dosisjustering ikke nødvendig.
	Grad 3	Midlertidig behandlingspause. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Trombocytopeni	Grad 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis.
	Grad 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1 ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
Neutropeni	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Dosisjustering ikke nødvendig.
	Grad 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis.
	Grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
Febril neutropeni	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤2 ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) og ingen feber. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 4	Seponer Votubia.

<sup>1</sup> Grad-inddelingen er baseret på *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0*

### Terapeutisk lægemiddelmonitorering

Terapeutisk lægemiddelmonitorering af blod-everolimus ved brug af en valideret analyse er **nødvendig** hos patienter, der behandles for SEGA. Dal-koncentrationerne skal vurderes mindst 1 uge efter første dosis, efter enhver dosisændring eller ændring til anden lægemiddelform, efter initiering af eller ændringer i samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5) og efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh) (se afsnittet om ”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2). Efter initiering af eller ændring i samtidig administration af CYP3A4-induktorer skal dal-koncentrationen vurderes efter 2 til 4 uger (se pkt. 4.4 og 4.5) under hensyntagen til den naturlige nedbrydningstid for de inducerede enzymer.

Terapeutisk lægemiddelmonitorering af blod-everolimus ved brug af en valideret analyse er en **mulighed** hos patienter, der behandles for renal angiomyolipom i tilknytning til TSC (se pkt. 5.1), efter initiering af eller ændringer i samtidig administration af CYP3A4-induktorer eller -hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5) eller efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh) (se afsnittet om ”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2).

Når det er muligt, bør den samme analysemetode og det samme laboratorium til terapeutisk lægemiddelmonitorering anvendes i løbet af behandlingen.

### Skift af lægemiddelform

Votubia er tilgængelig i to lægemiddelformer: tabletter og dispergible tabletter. Fotubia tabletter og Fotubia dispergible tabletter kan **ikke** anvendes tilsvarende. De to lægemiddelformer må ikke kombineres for at opnå den ønskede dosis. Den samme lægemiddelform skal anvendes konsekvent og i overensstemmelse med den indikation, der behandles.

Når der skiftes mellem lægemiddelformer, skal dosis justeres til nærmeste milligram styrke af den nye lægemiddelform, og everolimus dal-koncentrationen skal vurderes mindst 1 uge efter (se ”Terapeutisk lægemiddelmonitorering” ovenfor).

### Specielle patientgrupper

#### *Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med renal angiomyolipom forbundet med TSC:

- Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A): den anbefalede dosis er 7,5 mg dagligt.
- Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B): den anbefalede dosis er 5 mg dagligt.
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): Fotubia anbefales kun, hvis den ønskede fordel opvejer risikoen. I så fald må en daglig dosis på 2,5 mg ikke overskrides (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosisjustering skal foretages, hvis en patients levertilstand (Child-Pugh) ændres under behandlingen.

Patienter med SEGA i tilknytning til TSC:

Patienter <18 år:

Fotubia anbefales ikke til patienter <18 år med SEGA og nedsat leverfunktion.

Patienter ≥18 år:

- Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A): 75 % af den anbefalede start dosis beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmeste styrke)
- Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B): 50 % af den anbefalede start dosis beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmeste styrke)
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): Fotubia anbefales kun, hvis den ønskede fordel opvejer risikoen. I så fald må 25 % af dosis, beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmest styrke), ikke overskrides.

Koncentrationen af everolimus i fuldblod skal måles mindst 1 uge efter påbegyndelse af behandling eller efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh).

#### *Pædiatrisk population*

Votubias sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år med renal angiomyolipom i tilknytning til TSC under fravær af SEGA, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Votubias sikkerhed, virkning og farmakokinetiske profil hos børn under 1 år med SEGA i tilknytning til TSC er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Resultater fra kliniske studier viste ingen negativ effekt af Votubia på vækst- og pubertetsudvikling.

#### Administration

Votubia skal administreres oralt en gang daglig på samme tidspunkt hver dag, konsekvent enten med eller uden mad (se pkt. 5.2). Votubia tabletter skal synkes hele med et glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses. For patienter med TSC, som har SEGA og ikke er i stand til at synke tabletter, kan Votubia tabletten/tabletterne opslemmes fuldstændigt i et glas med ca. 30 ml vand ved forsigtig omrøring indtil tabletten/tabletterne er helt opløst (ca. 7 minutter) og drikkes umiddelbart derefter. Efter opløsningen er sunket skal enhver rest genopløses i samme volumen vand og synkes (se pkt. 5.2).

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre rapamycinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Non-infektøs pneumonitis

Non-infektøs pneumonitis er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive everolimus. Non-infektøs pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom) er beskrevet som værende meget almindeligt hos patienter, der tager everolimus i forbindelse med renalcellecarcinom (RCC) (se pkt. 4.8). Nogle tilfælde var alvorlige, og i sjældne tilfælde var udgangen letal. Diagnosen non-infektøs pneumonitis skal overvejes hos patienter med uspecifikke respiratoriske fund og symptomer såsom hypoksi, pleuraekssudat, hoste eller dyspnø, og hos hvem infektiøse, neoplastiske eller andre ikke-medicinske årsager er blevet udelukket ved hjælp af passende undersøgelser. Opportunistiske infektioner som *pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumoni (PJP, PCP) bør udelukkes i differentialdiagnosticeringen af non-infektøs pneumonitis (se afsnittet om ”Infektioner” nedenfor). Patienter skal rådes til straks at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer.

Patienter, der udvikler radiologiske forandringer, der tyder på non-infektøs pneumonitis, og som har få eller ingen symptomer, kan fortsætte behandlingen med Votubia uden dosisjusteringer. Hvis symptomerne er moderate, bør det overvejes at afbryde behandlingen, indtil symptomerne bedres. Brug af kortikosteroider kan være indiceret. Behandling med Votubia kan genoptages i en daglig dosis, der er ca. 50 % lavere end den tidligere administrerede dosis.

Behandling med Votubia skal afbrydes i tilfælde, hvor der opstår svære symptomer på non-infektøs pneumonitis, og brug af kortikosteroider kan være indiceret, indtil de kliniske symptomer forsvinder. Behandling med Votubia kan genoptages i en daglig dosis, der er ca. 50 % lavere end den tidligere administrerede dosis, afhængig af de individuelle kliniske omstændigheder.

Hos patienter, hvor behandling med kortikosteroider af non-infektøs lungebetændelse er nødvendig, kan profylaktisk behandling af pneumocystisk *jirovecii* (carinii) pneumoni (PJP, PCP) overvejes.

## Infektioner

Everolimus har immunsuppressive egenskaber og kan prædisponere patienter for infektioner forårsaget af bakterier, svampe, vira eller protozoer, inklusive infektioner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokaliserede og systemiske infektioner, herunder pneumoni, andre bakterielle infektioner, invasive svampeinfektioner, såsom aspergillose candidiasis eller *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP, PCP) og virale infektioner inklusive reaktivering af hepatitis B virus, er beskrevet hos patienter, der tager everolimus. Nogle af disse infektioner har været alvorlige (har fx ført til sepsis [inklusive septisk shock], respirations- eller leversvigt), og i nogle tilfælde været letale hos voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Læger og patienter skal være opmærksomme på den øgede infektionsrisiko med Votubia. Præ-eksisterende infektioner skal behandles på behørig vis og være fuldstændigt elimineret, inden behandling med Votubia påbegyndes. Mens Votubia tages, skal man være på vagt over for symptomer og tegn på infektion; hvis der stilles en infektionsdiagnose, skal der omgående iværksættes hensigtsmæssig behandling, og afbrydelse eller ophør med Votubia-behandlingen skal overvejes.

Hvis diagnosen invasiv systemisk svampeinfektion stilles, skal Votubia-behandling omgående og permanent seponeres, og patienten skal behandles med et passende antimykotisk lægemiddel.

Der er rapporteret tilfælde af *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP, PCP) med fatal udgang hos patienter, der fik behandling med everolimus. PJP/PCP kan være associeret til samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunsuppressive lægemidler. Profylaktisk behandling af PJP/PCP bør overvejes, når det er nødvendigt med samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunsuppressive lægemidler.

## Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved everolimus, der bl.a. viser sig ved anafylaktisk dyspnø, rødmen, brystmerter eller angioødem (fx hævede luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.3).

## Samtidig brug af angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE-hæmmer (fx ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (fx hævelse af luftvejene eller tungen med eller uden respiratorisk svækkelse) (se pkt. 4.5).

## Stomatitis

Stomatitis, herunder mundsår og oral mucositis, er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Stomatitis forekommer oftest inden for de første 8 ugers behandling. Et enkeltarms-studie med postmenopausale brystkræftpatienter, der blev behandlet med Afinitor (everolimus) plus exemestan, tyder på, at en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid, administreret som mundskyllevæske i de første 8 ugers behandling, kan nedsætte forekomsten og alvorligheden af stomatitis (se pkt. 5.1). Håndtering af stomatitis kan derfor inkludere profylaktisk (hos voksne) og/eller terapeutisk brug af topikale behandlinger, som fx en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid som mundskyllevæske. Mundskyllevæsker, der indeholder alkohol, hydrogenperoxid, iod eller timianekstrakt skal dog undgås, da de kan forværre tilstanden. Det anbefales at behandle og monitorere for svampeinfektion særligt hos patienter, der behandles med steroidbaserede lægemidler. Antimykotiske lægemidler må ikke anvendes, medmindre der er konstateret en svampeinfektion (se pkt. 4.5).



## Hæmoragi

Der er blevet rapporteret alvorlige tilfælde af hæmoragi, nogle med dødelig udgang, hos patienter behandlet med everolimus i forbindelse med onkologiske diagnoser. Der er ikke rapporteret alvorlige tilfælde af renal hæmoragi i forbindelse med TSC.

Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter, der får Votubia, specielt ved samtidig behandling med aktive substanser, der er kendt for at påvirke blodpladefunktionen, eller som kan øge risikoen for hæmoragi, samt hos patienter med blødersygdom i anamnesen. Sundhedspersonale og patienter skal være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning i behandlingsperioden, specielt hvis der er flere risikofaktorer for hæmoragi.

## Nyresvigt

Der er observeret tilfælde af nyresvigt (inklusive akut nyresvigt), nogle med letalt udfald, hos patienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Patientens nyrefunktion skal monitoreres, specielt hos patienter med risikofaktorer, der kan svække nyrefunktionen yderligere.

## Laboratorietest og monitorering

### Nyrefunktion

Forhøjet serumkreatinin, som regel let, og proteinuri er rapporteret hos patienter i behandling med Votubia (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere nyrefunktionen, herunder måling af blodureanitrogen (BUN), urinprotein eller serumkreatinin, inden opstart af behandling med Votubia og med jævne mellemrum herefter.

### Blodglucose

Hyperglykæmi er rapporteret hos patienter, der tager Votubia (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere glucoseniveau i serum under faste før opstart af behandling med Votubia og med jævne mellemrum. Hyppigere monitorering anbefales når Votubia anvendes sammen med andre lægemidler, som kan inducere hyperglykæmi. Når det er muligt, skal optimal glykæmisk kontrol være opnået, før en patient sættes i behandling med Votubia.

### Blodlipider

Dyslipidæmi (inklusive hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi) er rapporteret hos patienter, der tager Votubia. Monitorering af kolesterol og triglycerider i blodet før opstart af behandling med Votubia og regelmæssigt herefter samt passende medicinsk behandling anbefales også.

### Hæmatologiske parametre

Fald i hæmoglobin, lymfocytter, neutrofile granulocytter og trombocytter er rapporteret hos patienter i behandling med Votubia (se pkt. 4.8). Det anbefales at foretage en komplet blodtælling før opstart af behandling med Votubia og med jævne mellemrum herefter.

## Interaktioner

Samtidig administration med hæmmere og induktorer af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (PgP) bør undgås. Hvis samtidig administration af en *moderat* CYP3A4- og/eller PgP-hæmmer eller induktor ikke kan undgås, bør patientens kliniske tilstand overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at overvåge everolimus-dal-koncentrationen og det kan være krævet at foretage dosisjusteringer af Votubia (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med *potente* CYP3A4/PgP-hæmmere resulterer i dramatisk øgede plasmakoncentrationer af everolimus (se pkt. 4.5). Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at tillade dosisbefalinger i denne situation. Derfor frarådes samtidig behandling med Votubia og *potente* hæmmere.

Der skal udvises forsigtighed, når Votubia tages i kombination med oralt administrerede CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue på grund af risiko for lægemiddelinteraktioner. Hvis Votubia tages med orale CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue (fx pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, sekalealkaloider eller carbamazepin), bør patienten monitoreres for de bivirkninger, der er beskrevet i produktinformationen for det orale CYP3A4-substrat (se pkt. 4.5).

#### Nedsat leverfunktion

Votubia anbefales ikke til patienter:

- $\geq 18$  år og samtidig svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) med mindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).
- $< 18$  år med SEGA og samtidig nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Vaccinationer

Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Votubia (se pkt. 4.5). For pædiatriske patienter med SEGA, som ikke kræver umiddelbar behandling, anbefales det at færdiggøre det rekommanderede børnevaccinationsprogram med levende virus før start af behandling i henhold til lokale behandlingsvejledninger.

#### Sårhelingskomplikationer

Nedsat sårheling er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive Votubia. Der skal derfor udvises forsigtighed med brugen af Votubia i den perioperative periode.

#### Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Komplikationer ved strålebehandling

Der er blevet rapporteret alvorlige og svære reaktioner på strålebehandling (inklusive oesophagitis, pneumonitis og skader på huden pga. strålebehandling), herunder letale tilfælde, når everolimus blev anvendt under eller kort efter strålebehandling. Der bør derfor udvises forsigtighed med hensyn til forstærket stråletoksicitet hos patienter, der tager everolimus tidsmæssigt tæt på strålebehandling.

Der er desuden rapporteret *radiation recall syndrome (RRS)* hos patienter i behandling med everolimus, som tidligere havde modtaget strålebehandling. I tilfælde af RRS, bør det overvejes om behandling med everolimus skal afbrydes eller seponeres.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og er desuden substrat for og moderat hæmmer af PgP. Derfor kan absorption og efterfølgende udskillelse af everolimus påvirkes af lægemidler, der påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hæmmer af CYP3A4 og både en kompetitiv og non-kompetitiv hæmmer af CYP2D6.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte hæmmere og induktorer af CYP3A4 og PgP er anført i tabel 2 nedenfor.

#### CYP3A4- og PgP-hæmmers øgning af everolimus-koncentrationer

Stoffer, der hæmmer CYP3A4 eller PgP, kan øge blodkoncentrationer af everolimus ved at nedsætte metabolismen eller effluksen af everolimus fra tarmcellerne.

## CYP3A4- og PgP-induktors nedsættelse af everolimus-koncentrationer

Stoffer, der inducerer CYP3A4 eller PgP, kan nedsætte blodkoncentrationer af everolimus ved at øge metabolismen eller effluks af everolimus ud af tarmcellerne.

**Tabel 2 Andre aktive stoffers effekt på everolimus**

Aktivt stof per interaktion	Interaktion – Ændring i everolimus' AUC/C <sub>max</sub> Geometrisk middelværdi (observeret interval)	Anbefalinger vedrørende administration samtidig med andre lægemidler
<b>Potente CYP3A4/PgP-hæmmere</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3 gange (interval 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 gange (interval 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia og potente hæmmere frarådes.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Ikke undersøgt. Der forventes en stor stigning i koncentrationen af everolimus.	
<b>Telithromycin, clarithromycin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Moderate CYP3A4/PgP-hæmmere</b>		
<b>Erythromycin</b>	AUC ↑4,4 gange (interval 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 gange (interval 0,9-3,5)	Der bør udvises forsigtighed, når samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere eller PgP-hæmmere ikke kan undgås.  <i>For patienter med renal angiomyolipom forbundet med TSC:</i> Hvis patienten har brug for samtidig administration med en moderat CYP3A4- eller PgP-hæmmer, kan dosisreduktion til 5 mg eller 2,5 mg daglig overvejes. Der er dog ingen kliniske data, der understøtter denne dosisjustering. Pga. interindividuel variabilitet er den anbefalede dosis ikke nødvendigvis optimal for alle individer, og det anbefales derfor at monitorere bivirkninger omhyggeligt. Hvis den moderate hæmmer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 gange C <sub>max</sub> ↑ 2,2 gange	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 gange (interval 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 gange (interval 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporin oral</b>	AUC ↑2,7 gange (interval 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 gange (interval 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiol (PgP-hæmmer)</b>	AUC ↑2,5 gange C <sub>max</sub> ↑2,5 gange	
<b>Fluconazol</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaron</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.	

<p><b>Amprenavir, fosamprenavir</b></p>	<p>Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.</p>	<p>2-3 dage (gennemsnitlig eliminationstid for de hyppigst anvendte moderate hæmmere) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Votubia-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen (se også ”Terapeutisk lægemiddelmonitorering” i pkt. 4.2).</p> <p><i>For patienter med SEGA forbundet med TSC:</i>  Hvis patienten har brug for samtidig administration af en moderat CYP3A4- eller PgP-hæmmer, reduceres dosis med ca. 50 %. Yderligere dosisreduktion kan være nødvendig for at håndtere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4). Everolimus dal-koncentrationen bør vurderes mindst 1 uge efter tilføjelse af en moderat CYP3A4- eller PgP-hæmmer. Hvis den moderate hæmmer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 2-3 dage (gennemsnitlig eliminationstid for de hyppigst anvendte moderate hæmmere) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Votubia-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen. Dal-everolimus-koncentrationen bør vurderes mindst 1 uge senere (se pkt. 4.2 og 4.4).</p>
<p><b>Grapefrugtjuice eller andre fødevarer, der påvirker CYP3A4/PgP</b></p>	<p>Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet (effekten varierer meget).</p>	<p>Kombination bør undgås.</p>

<b>Potente og moderate CYP3A4-induktorer</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63 % (interval 0-80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (interval 10-70 %)	<p>Samtidig administration med potente induktorer af CYP3A4 skal undgås.</p> <p><i>For patienter med renal angiomyolipom forbundet med TSC:</i> Hvis en patient har brug for samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere, bør det overvejes at øge Votubia-dosis fra 10 mg/dag til 20 mg/dag med stigninger på 5 mg eller mindre på dag 4 og 8 efter opstart af behandling med induktor. Denne dosis af Votubia forventes at tilpasse AUC til det interval, der er observeret uden induktorer. Der foreligger dog ikke kliniske data for denne dosisjustering. Hvis behandling med en induktor afbrydes, bør en udvaskningsperiode på mindst 3-5 dage (passende tid til ophør af signifikant udtalt enzyminduktion) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Votubia-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen (se også ”Terapeutisk lægemiddel-monitorering” i pkt. 4.2).</p> <p><i>For patienter med SEGA forbundet med TSC:</i> Det kan være nødvendigt at øge Votubia-dosen for patienter, der samtidig får potente CYP3A4-induktorer, for at opnå samme eksponering som hos patienter, der ikke tager potente induktorer. Doseringen bør titreres, så der opnås dal-koncentrationer på 5 til 15 nanogram/ml. Hvis koncentrationerne er under 5 nanogram/ml, kan den daglige dosis øges til 2,5 mg hver 2. uge, idet trough-værdierne kontrolleres, og tolerabiliteten vurderes, inden dosis øges.</p>
<b>Dexamethason</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Antiepileptika (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	

		<p>Yderligere dosisjustering er muligvis ikke nødvendig ved tillæg af en ekstra samtidig potent CYP3A4-induktor. Vurdér everolimus-dal-niveaue 2 uger efter start af den ekstra induktor. Justér dosis i trin af 1 til 2,5 mg efter behov for at opretholde mål-dal-koncentrationen.</p> <p>Dosisjustering er muligvis ikke nødvendig ved seponering af en af flere potente CYP3A4-induktorer. Vurdér everolimus-dal-niveaue 2 uger efter seponering af en af flere potente CYP3A4-induktorer. Hvis alle potente induktorer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 3-5 dage (passende tid til ophør af signifikant udtalt enzyminduktion) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Votubia-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen. Dal-everolimus-koncentrationen bør måles 2 til 4 uger senere, eftersom der bør tages højde for den naturlige nedbrydningstid for de inducerede enzymer (se pkt. 4.2 og 4.4)</p>
<b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ikke undersøgt. Stort fald i eksponering forventes.	Formuleringer indeholdende perikon, må ikke anvendes under behandling med everolimus

#### Forbindelser hvis plasmakoncentration kan blive påvirket af everolimus

Baseret på *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at PgP, CYP3A4 og CYP2D6 hæmmes ved de systemiske koncentrationer, der opnås efter daglig oral dosis af 10 mg. Hæmning af CYP3A4 og PgP i tarmen kan dog ikke udelukkes. Et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner viste, at samtidig administration af en oral dosis midazolam, et sensitivt CYP3A4-testsubstrat, og everolimus resulterede i en stigning på 25 % i  $C_{max}$  og på 30 % i  $AUC_{(0-inf)}$  for midazolam. Effekten skyldes formentlig, at everolimus hæmmer intestinal CYP3A4. Everolimus kan derfor påvirke biotilgængeligheden af samtidigt administrerede orale CYP3A4-substrater. Der forventes dog ikke en klinisk relevant effekt på eksponeringen af systemisk administrerede CYP3A4-substrater (se pkt. 4.4).

I EXIST-3 (studie CRAD001M2304) øgede everolimus præ-doseringskoncentrationen af de antiepileptiske farmaka carbamazepin og clobazam og clobazams metabolit N-desmethylclobazam med omkring 10 %. Stigningen i præ-doseringskoncentrationen af disse antiepileptika er muligvis ikke klinisk signifikant, men dosisjustering af antiepileptika med et snævert terapeutisk indeks, fx carbamazepin, kan overvejes. Everolimus havde ingen indvirkning på præ-doseringskoncentrationen af antiepileptika, som er CYP3A4-substrater (clonazepam, diazepam, felbamat og zonisamid).

#### Samtidig brug af ACE-hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE-hæmmer (fx ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

## Vaccinationer

Immunresponset på vaccination kan påvirkes, og derfor kan vaccination være mindre effektiv under behandling med Votubia. Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Votubia. Eksempler på levende vaccine er: intranasal influenza, mæslinger, fåresyge, røde hunde, oral polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), gul feber, varicella og TY21a-tyfusvacciner.

## Strålebehandling

Der er rapporteret forstærket stråletoksicitet hos patienter, der får everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende yderst sikker kontraception (fx orale, injicerede eller implanterede ikke-østrogen-indeholdende hormonale præventionsmetoder, progesteron-baserede kontrceptiva, hysterektomi, aflukning af æggeledere, fuldstændig afholdenhed, barriereprævention, intrauterint udstyr [IUD] og/eller kvindeligt/mandligt sterilisation) under behandlingen med everolimus og i op til 8 uger efter endt behandling.

Mandlige patienter bør ikke forhindres i at få børn.

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af everolimus hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksiske effekter, herunder embryotoksicitet og føtotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Everolimus bør ikke anvendes under graviditet og af kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

### Amning

Det vides ikke, om everolimus udskilles i human modermælk. Hos rotter passerer everolimus og/eller dets metabolitter imidlertid let over i mælken (se pkt. 5.3). Derfor bør kvinder, der tager everolimus, ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter sidste dosis.

### Fertilitet

Everolimus potentiale for at forårsage infertilitet hos mænd og kvinder er ukendt. Der er dog observeret sekundær amenoré og associeret ubalance i luteiniseringshormon (LH)/follikelstimulerende hormon hos kvinder (se også pkt. 5.3 for prækliniske observationer i det mandlige og kvindelige reproduktive system). Baseret på prækliniske fund kan mandlig og kvindelig fertilitet blive nedsat ved behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Votubia påvirker i mindre eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til at være forsigtige ved kørsel eller betjening af maskiner, hvis de oplever træthed under behandlingen med Votubia.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede pivotale fase III-studier, herunder med dobbeltblinde og åbne behandlingsperioder, og et ikke-randomiseret, åbent, enkelt-armet fase II-studie har bidraget til Votubias bivirkningsprofil (n=612, herunder 409 patienter <18 år; den mediane eksponeringsvarighed var 36,8 måneder [interval 0,5 til 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Dette var et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret fase III-forsøg, der sammenlignede supplerende behandling med lav og høj everolimus-eksponering (behandling med lavt dal-niveau (LT) på 3-7 nanogram/ml [n=117] og behandling med højt dal-niveau (HT) på 9-15 nanogram/ml [n=130]) *versus* placebo (n=119) hos patienter med TSC og refraktære partielle anfald, der fik 1 til 3 antiepileptika. Medianvarigheden af den dobbeltblinde behandling var 18 uger. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for Votubia (361 patienter, der tog mindst én dosis everolimus) var 30,4 måneder (interval 0,5 til 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Dette var et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret fase III-forsøg med everolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) hos patienter med enten TSC plus renal angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renal angiomyolipom (n=5). Medianvarigheden af den blinde studiebehandling var 48,1 uger (interval 2 til 115) for patienter, der fik Votubia, og 45,0 uger (interval 9 til 115) for dem, der fik placebo. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for Votubia (112 patienter, der tog mindst en dosis everolimus) var 46,9 måneder (interval 0,5 til 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Dette var et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret fase III-forsøg med everolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) hos patienter med TSC, som havde SEGA, uden hensyntagen til alder. Medianvarigheden for blindet studiebehandling var 52,2 uger (interval 24 til 89) for patienter, der fik Votubia, og 46,6 uger (interval 14 til 88) for dem, der fik placebo. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for Votubia (111 patienter, der tog mindst en dosis everolimus) var 47,1 måneder (interval 1,9 til 58,3).
- **CRAD001C2485:** Dette var et prospektivt, åbent, enkelt-arm fase II-studie med everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Den mediane eksponeringsvarighed var 67,8 måneder (interval 4,7 til 83,2).

Nedenfor beskrives bivirkninger, som på basis af gennemgang og medicinsk vurdering af alle rapporterede bivirkninger fra ovennævnte studier anses for relateret til administration af Votubia.

De hyppigste bivirkninger (incidens  $\geq 1/10$ ) fra de samlede sikkerhedsdata er (i rækkefølge med faldende incidens): stomatitis, pyreksi, nasopharyngitis, diarré, infektion i øvre luftveje, opkastning, hoste, udslæt, hovedpine, amenoré, akne, pneumoni, urinvejsinfektion, sinusitis, uregelmæssige menstruationer, faryngitis, appetitløshed, træthed, hyperkolesterolemie og hypertension.

De hyppigste grad 3-4 bivirkninger (incidens  $\geq 1\%$ ) var pneumoni, stomatitis, amenoré, neutropeni, pyreksi, uregelmæssige menstruationer, hypofosfatæmi, diarré og cellulitis. Graderne følger CTCAE version 3.0 og 4.03.

### Tabel over bivirkninger

Tabel 3 viser incidensen af bivirkninger baseret på poolede data fra patienter, der fik everolimus, fra de tre TSC-studier (inklusive både den dobbeltblinde og den åbne forlængelsesfase, hvis aktuell). Bivirkningerne er opstillet ifølge MedDRA-systemorganklasse. Hyppighedskategorierne defineres ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.



**Tabel 3 Bivirkninger rapporteret i TSC-studier**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Nasopharyngitis, infektion i øvre luftveje, pneumoni <sup>a</sup> , urinvejsinfektion, sinuitis, faryngitis
Almindelig	Otitis media, cellulitis, streptokok-faryngitis, viral gastroenteritis, gingivitis
Ikke almindelig	Herpes zoster, sepsis, viral bronkitis
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	Anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Almindelig	Overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Appetitløshed, hyperkolesterolæmi
Almindelig	Hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi, hyperglykæmia
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Søvnløshed, aggression, irritabilitet
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	Dysgeusi
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Hypertension
Almindelig	Lymfødem
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Hoste
Almindelig	Epistaxis, pneumonitis
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Stomatitis <sup>b</sup> , diarré, opkastning
Almindelig	Obstipation, kvalme, abdominalsmerter, flatulens, oral smerte, gastritis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt <sup>c</sup> , akne
Almindelig	Tør hud, akneiform dermatitis, pruritus, alopeci
Ikke almindelig	Angioødem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke almindelig	Rabdomyolyse
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Proteinuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Meget almindelig	Amenoré <sup>d</sup> , uregelmæssige menstruationer <sup>d</sup>
Almindelig	Menoragi, ovariecyste, vaginalblødning
Ikke almindelig	Forsinkede menstruationer <sup>d</sup>

<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Pyreksi, træthed
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Forhøjet blod-laktatdehydrogenase, forhøjet luteiniserende hormon, nedsat vægt
Ikke almindelig	Forhøjet blodfollikel-stimulerende hormon
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Ikke kendt <sup>e</sup>	<i>Radiation recall syndrome</i> , forstærket stråletoksicitet
<sup>a</sup>	Inklusive <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> pneumoni (PJP, PCP)
<sup>b</sup>	Inklusive (meget almindelig) stomatitis, mundulceration, aftøs ulcus; (almindelig) tungeulceration, læbeulceration og (ikke almindelig) gingivalsmerter, glossitis
<sup>c</sup>	Inklusive (meget almindelig) udslæt, (almindeligt) erytematøst udslæt, erytem og (ikke almindelig) generaliseret udslæt, makulopapuløst udslæt, makuløst udslæt
<sup>d</sup>	Hyppigheden er baseret på antallet af kvinder i de samlede data, der var mellem 10 og 55 år, mens de var i behandling
<sup>e</sup>	Bivirkning, der blev identificeret efter markedsføring

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske studier er everolimus blevet forbundet med alvorlige tilfælde af hepatitis B reaktivering, inklusive dødelige tilfælde. Reaktivering af infektion er en forventet reaktion i perioder med immunsuppression.

I kliniske studier og post-marketing spontane rapporter er everolimus blevet forbundet med tilfælde af nyresvigt (inklusive letale tilfælde), proteinuria og stigning i serumkreatinin. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier er everolimus forbundet med tilfælde af hæmoragi. I sjældne tilfælde er der observeret dødelige tilfælde i forbindelse med onkologiske diagnoser (se pkt. 4.4). Der er ikke rapporteret nogen alvorlige tilfælde af renal hæmoragi i forbindelse med TSC.

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er everolimus blevet associeret med tilfælde af *pneumocystis jirovecii (carinii)* pneumoni (PJP, PCP), hvoraf nogle var med fatal udgang (se pkt 4.4).

Yderligere relevante bivirkninger, observeret i kliniske, onkologiske studier og postmarketing spontane rapporter omfattede hjertesvigt, lungeemboli, dyb venetrombose, nedsat sårheling og hyperglykæmi.

I kliniske forsøg og post-marketing spontane rapporter er angioødem blevet rapporteret både med og uden samtidig behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

I det pivotale fase II-studie, var 22 af de 28 undersøgte SEGA-patienter under 18 år og i det pivotale fase III-studie, var 101 af de 117 undersøgte SEGA-patienter under 18 år. I det pivotale fase III-studie med patienter med TSC og refraktære anfald var 299 ud af de 366 undersøgte patienter under 18 år. Overordnet har type, frekvens og sværhedsgrad af bivirkninger observeret hos børn og unge generelt været de samme som observeret hos voksne med undtagelse af infektioner, som blev rapporteret med en højere hyppighed og alvorlighed, især hos børn under 6 år. I alt havde 49 ud af 137 patienter (36 %) i alderen <6 år grad 3-4 infektioner, sammenlignet med 53 ud af 272 patienter (19 %) i alderen 6 til <18 år og 27 ud af 203 patienter (13 %) i alderen ≥18 år. Ud af 409 patienter i alderen 18 år, som blev behandlet med everolimus, blev der indberettet to dødsfald som følge af infektion.

## Ældre

For de samlede onkologiske bivirkninger var 37 % af patienterne, som blev behandlet med everolimus  $\geq 65$  år. Antallet af onkologiske patienter med en bivirkning, som medførte seponering af everolimus, var højere hos patienter  $\geq 65$  år (20 % *versus* 13 %). De bivirkninger, som hyppigst medførte seponering var pneumonitis (inkl. interstitiel lungesygdom), træthed, dyspnø og stomatitis.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker er meget begrænset. Enkeltdoser på op til 70 mg er blevet givet med acceptabel akut tolerabilitet hos den voksne population.

Det er yderst vigtigt at vurdere blodkoncentrationer af everolimus ved mistanke om overdosering. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering. Everolimus betragtes ikke som værende dialyserbar i relevant omfang (mindre end 10 % blev fjernet inden for 6 timers hæmodialyse).

## Pædiatrisk population

Et begrænset antal pædiatriske patienter er blevet eksponeret for doser på over 10 mg/m<sup>2</sup>/dag. Der blev ikke rapporteret tegn på akut toksicitet i disse tilfælde.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EG02

## Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hæmmer af mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR er en vigtig serin-treonin-kinase, hvis aktivitet vides at være opreguleret i et antal humane cancersygdomme. Everolimus binder til det intracellulære protein FKBP-12 og danner et kompleks, der hæmmer aktiviteten af mTOR kompleks-1 (mTORC1). Hæmning af mTORC1-signaleren griber ind i translation og syntese af proteiner ved at reducere aktiviteten af S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og *eukaryotic elongation factor 4E-binding protein* (4EBP-1), der regulerer proteiner involveret i cellecyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus kan nedsætte niveauer af VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Hos patienter med TSC forøger everolimus VEGF-A og nedsætter VEGF-D-niveauer. Everolimus er en potent hæmmer af vækst og proliferation af tumorceller, endotelceller, fibroblaster og vaskulære glatte muskelceller og har vist at reducere glykolysen i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

To primære regulatorer af mTORC1-signaleren er onkogen-suppressorerne tuberin-sclerosis complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Tab af enten TSC1 eller TSC2 forøger koncentrationerne af rheb-GTP, en GTPase af ras-familien, som interagerer med mTORC1-komplekset, så dette aktiveres. mTORC1-aktivering fører til en downstream kinase-signaleringskaskade, inklusive aktivering af S6-kinaserne. Ved TSC syndrom fører inaktiverende mutationer i et af generne TSC1 og TSC2 til dannelse af hamartomer alle steder i kroppen.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### Renal angiomyolipom forbundet med TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, blev udført for at evaluere Votubias virkning og sikkerhed hos patienter med TSC plus renal angiomyolipom.

Tilstedeværelse af mindst et angiomyolipom på  $\geq 3$  cm for den længste diameter vha. CT/MRI (baseret på lokal radiologisk vurdering) var påkrævet for at deltage.

Det primære endepunkt for virkning var responsraten på angiomyolipom baseret på en uafhængig central radiologisk gennemgang. Analysen var stratificeret vha. enzyminducerende antiepileptika ved randomiseringen (ja/nej).

De væsentlige sekundære endepunkter omfattede tid til progression af angiomyolipom og responsraten for hudlæsioner.

I alt 118 patienter blev randomiseret, 79 til Votubia 10 mg dagligt og 39 til placebo. Medianalderen var 31 år (fra 18 til 61 år; 46,6 % var  $<30$  år ved inklusion), 33,9 % var mænd, og 89,0 % var kaukasere. Af de deltagende patienter havde 83,1 % angiomyolipom  $\geq 4$  cm (28,8 %  $\geq 8$  cm), 78,0 % havde bilateral angiomyolipom, og 39,0 % havde tidligere fået foretaget renal embolisering/nefrektomi; 96,6 % havde hudlæsioner ved *baseline*, og 44,1 % havde mål-SEGA'er (mindst en SEGA  $\geq 1$  cm for den længste diameter).

Resultaterne viste, at det primære mål relateret til det bedste samlede respons på angiomyolipom blev nået med bedste samlede responsrater på 41,8 % (95 % CI: 30,8; 53,4) for Votubia-armen sammenlignet med 0 % (95 % CI: 0,0; 9,0) for placebo-armen ( $p < 0,0001$ ) (Tabel 4).

Det var tilladt, at patienter, der initialt blev behandlet med placebo, krydsede over til everolimus ved tidspunktet for progression af angiomyolipom og ved erkendelse af, at behandling med everolimus var overlegen i forhold til placebo. På tidspunktet for den endelige analyse (4 år efter sidste patient-randomisering) var den mediane eksponeringsvarighed for everolimus 204,1 uger (interval 2 til 278). Den bedste samlede responsrate for angiomyolipom var steget til 58,0 % (95 % CI: 48,3; 67,3) med en rate på 30,4 % (tabel 4) for stabil sygdom.

Der blev ikke rapporteret tilfælde af angiomyolipomrelateret nefrektomi blandt patienter behandlet med everolimus i løbet af studiet, og der blev kun rapporteret et tilfælde af renal embolisering.

**Tabel 4**    **EXIST-2 - Angiomyolipom-respons**

	Primær analyse <sup>3</sup>			Endelig analyse <sup>4</sup>
	Votubia n=79	Placebo n=39	p-værdi	Votubia n=112
<b>Primær analyse</b>				
Angiomyolipom-responsrate <sup>1,2</sup> – %	41,8	0	<0,0001	58,0
95 % CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
<b>Bedste overordnede angiomyolipom-respons – %</b>				
Respons	41,8	0		58,0
Stabil sygdom	40,5	79,5		30,4
Progression	1,3	5,1		0,9
Ikke evaluerbar	16,5	15,4		10,7
<sup>1</sup>	I henhold til uafhængig central radiologisk gennemgang			
<sup>2</sup>	Angiomyolipom-respons blev bekræftet med en yderligere scanning. Respons var defineret som: $\geq 50$ % reduktion i summen af angiomyolipom-volumen i forhold til <i>baseline</i> plus fravær af nyt angiomyolipom $\geq 1,0$ cm for den længste diameter plus ingen stigning i renal volumen $>20$ % fra nadir plus fravær af grad $\geq 2$ angiomyolipom-relateret blødning.			
<sup>3</sup>	Primæranalyse for dobbeltblinde periode			
<sup>4</sup>	Endelig analyse inkluderer patienter, der krydsede over fra placebo-gruppen; median eksponeringsvarighed for everolimus på 204,1 uger			

Konsistent behandlingseffekt på angiomyolipom-responsrate sås på tværs af alle evaluerede undergrupper (dvs. brug af enzyminducerende antiepileptika i forhold til ingen brug af enzyminducerende antiepileptika, køn, alder og race) ved den primære analyse.

I den endelige analyse forbedredes reduktion af angiomyolipomvolumen med længere tids behandling med *Votubia*. Ved uge 12, 96 og 192 blev der observeret  $\geq 30$  % reduktion i volumet hos hhv. 75,0 %, 80,6 % og 85,2 % af de behandlede patienter. Tilsvarende blev der på de samme tidspunkter observeret  $\geq 50$  % reduktion i volumet hos hhv. 44,2 %, 63,3 % og 68,9 % af de behandlede patienter.

Medianvarigheden til progression af angiomyolipom var 11,4 måneder i placebo-armen og blev ikke nået i everolimus-armen (HR 0,08; 95 % CI: 0,02; 0,37;  $p < 0,0001$ ). Progression blev observeret hos 3,8 % af patienterne i everolimus-armen sammenlignet med 20,5 % i placebo-armen. Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 98,4 % for everolimus-armen og 83,4 % for placebo-armen. Ved den endelige analyse var mediantiden til progression af angiomyolipom ikke nået. Progression af angiomyolipom blev observeret hos 14,3 % af patienterne. De estimerede progressionsfrie rater for angiomyolipom efter 24 måneder og 48 måneder var hhv. 91,6 % og 83,1 %.

Ved den primære analyse blev der observeret responsrater for hudlæsioner på 26,0 % (95 % CI: 16,6; 37,2) i *Votubia*-armen og 0 % (95 % CI: 0,0; 9,5) i placebo-armen ( $p = 0,0002$ ). Ved den endelige analyse var responsraterne for hudlæsioner steget til 68,2 % (95 % CI: 58,5; 76,9) med en patient, der rapporterede bekræftet fuldstændigt klinisk hudlæsningsrespons, og ingen patienter, der oplevede progressiv sygdom som deres bedste respons.

I en eksplorativ analyse af patienter med TSC og angiomyolipom, som også havde SEGA, var SEGA-responsraten (andelen af patienter med  $\geq 50$  % reduktion af mællæsningsvolumen fra *baseline* i fravær af progression) 10,3 % i everolimus-armen i den primære analyse (*versus* intet rapporteret respons hos de 13 patienter med SEGA-læsion ved *baseline*, der blev randomiseret til placebo) og steg til 48,0 % i den endelige analyse.

En post-hoc-undergruppe-analyse af EXIST-2 (studie CRAD001M2302), udført på tidspunktet for den primære analyse, viste, at angiomyolipom-responsraten er reduceret ved en tærskelværdi på under 5 nanogram/ml (Tabel 5).

**Tabel 5 EXIST-2 – Angiomyolipom-responsrate per tidsgennemsnitlig-C<sub>min</sub> kategori ved den primære analyse**

Tidsgennemsnitlig C <sub>min</sub> kategori	Antal patienter	Responsrate	95 % konfidensinterval
≤5 nanogram/ml	20	0,300	0,099; 0,501
>5 nanogram/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Forskel <sup>1</sup>		-0,224	-0,475; 0,027

<sup>1</sup> Forskel er “≤5 nanogram/ml” minus “>5 nanogram/ml”

### SEGA i tilknytning til TSC

#### *Fase III-studie med SEGA-patienter*

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-studie med Votubia versus placebo blev udført med patienter med SEGA, uanset alder. Patienterne blev randomiseret i en 2:1 ratio til enten Votubia eller tilsvarende placebo. Tilstedeværelse af mindst en SEGA-læsion ≥1,0 cm for den længste diameter ved MRI (baseret på lokal radiologisk vurdering) var påkrævet for at deltage. Desuden var seriel radiologisk evidens for SEGA-vækst, tilstedeværelse af ny SEGA-læsion ≥1,0 cm for den længste diameter eller ny eller forværret hydrocephalus påkrævet for at deltage.

Det primære endepunkt for virkning var SEGA-reponsraten, baseret på en uafhængig central radiologisk vurdering. Analysen var stratificeret i forhold til brug af enzyminducerende antiepileptika ved randomiseringen (ja/nej).

De væsentlige sekundære endepunkter i hierarkisk, testet rækkefølge omfattede den absolutte ændring i frekvens af totale anfaldshændelser pr. 24-timer EEG fra *baseline* til uge 24, tid til SEGA-progression, og hudlæsion responsrate.

I alt 117 patienter blev randomiseret, 78 til Votubia og 39 til placebo. De to behandlingsarme var generelt balancerede med hensyn til demografiske og *baseline* sygdomskaraktetika og anti-SEGA terapier i anamnesen. I den totale population var 57,3 % af patienterne mænd og 93,2 % var kaukasere. Medianalderen for den totale population var 9,5 år (aldersinterval for Votubia-armen: 1,0 til 23,9; aldersinterval for placebo-armen: 0,8 til 26,6), 69,2 % af patienterne var 3 til <18 år og 17,1 % var <3 år ved inklusion.

79,5 % af de inkluderede patienter havde bilaterale SEGAs, 42,7 % havde ≥2 mål-SEGA-læsioner, 25,6 % havde lavere vækst, 9,4 % havde evidens for dyb parenkymal invasion, 6,8 % havde radiografisk evidens for hydrocephalus, og 6,8 % havde fået foretaget tidligere SEGA-relateret operation. 94,0 % havde hudlæsioner ved *baseline*, og 37,6 % havde renal angiomyolipom-læsioner (mindst et angiomyolipom ≥1 cm for den længste diameter).

Medianvarigheden af blindet studiebehandling var 9,6 måneder (interval: 5,5 til 18,1) for patienter, der fik Votubia og 8,3 måneder (interval: 3,2 til 18,3) for patienter, der fik placebo.

Resultaterne viste, at Votubia var bedre end placebo for det primære endepunkt for bedste overordnede SEGA-respons ( $p < 0,0001$ ). Responsrater var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) for Votubia-armen sammenlignet med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) for placebo-armen (Tabel 6). Desuden havde alle 8 patienter i Votubia-armen, som havde radiografisk evidens for hydrocephalus, et fald i ventrikulær volumen.

Patienter, som oprindeligt fik placebo, fik lov til at skifte over til everolimus ved SEGA-progression og efter erkendelse af, at behandling med everolimus var overlegen i forhold til placebo. Alle patienter, som fik mindst én dosis everolimus, blev fulgt indtil seponering af lægemidlet eller studieafslutning. Den mediane eksponeringsvarighed for denne gruppe patienter var 204,9 uger (interval 8,1 til 253,7) ved tidspunktet for den endelige analyse. Den bedste samlede SEGA-responsrate var steget til 57,7 % (95 % CI: 47,9; 67,0) ved den endelige analyse.

Ingen patienter krævede kirurgiske indgreb for SEGA under studieførløbet.

**Tabel 6**    **EXIST-1 – SEGA respons**

	Primær analyse <sup>3</sup>			Endelig analyse <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	p-værdi	Votubia N=111
SEGA responsrate <sup>1, 2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95 % CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
<b>Bedste overordnede SEGA respons - (%)</b>				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sygdom	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Ikke evaluerbar	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> I henhold til uafhængig central radiologisk gennemgang

<sup>2</sup> SEGA-respons blev bekræftet med en yderligere scanning. Respons var defineret som:  $\geq 50$  % reduktion i summen af SEGA-volumen i forhold til *baseline*, plus ingen utvetydig forværring af ikke-mål-SEGA-læsioner, plus fravær af ny SEGA  $\geq 1$  cm for den længste diameter, plus ingen ny eller forværret hydrocephalus

<sup>3</sup> Primær analyse for dobbeltblindet periode

<sup>4</sup> Endelig analyse inkluderer patienter, som skiftede over fra placebogruppen; median eksponeringsvarighed for everolimus på 204,9 uger

Konsistent behandlingseffekt sås på tværs af alle evaluerede undergrupper (dvs. brug af enzyminducerende antiepileptika i forhold til ingen brug af enzyminducerende antiepileptika, køn og alder) ved den primære analyse.

I løbet af den dobbeltblindede periode var reduktionen af SEGA-volumen tydelig inden for de første 12 ugers behandling med Votubia: 29,7 % (22/74) af patienterne havde  $\geq 50$  % reduktion af volumenet, og 73,0 % (54/74) havde  $\geq 30$  % reduktion af volumenet. Vedvarende reduktion var tydelig ved uge 24; 41,9 % (31/74) af patienterne havde  $\geq 50$  % reduktion, og 78,4 % (58/74) af patienterne havde  $\geq 30$  % reduktion i SEGA-volumenet.

I studiepopulationen, som fik everolimus, inklusive patienter, som skiftede over fra placebogruppen (N=111), startede tumorresponsen så tidligt som efter 12 uger på everolimus og var opretholdt på senere tidspunkter. Andelen af patienter, som opnåede mindst 50 % reduktion af SEGA-volumenet, var 45,9 % (45/98) og 62,1 % (41/66) ved uge 96 og 192 efter start af everolimus. Tilsvarende var andelen af patienter, som opnåede mindst 30 % reduktion af SEGA-volumenet, 71,4 % (70/98) og 77,3 % (51/66) ved uge 96 og 192 efter start af everolimus.

Analysen af det første væsentlige sekundære endepunkt, ændring i anfaldsfrekvens, var ikke entydig; derfor kunne de ikke erklæres formelt statistisk signifikante, selvom der blev observeret positive resultater for de to øvrige sekundære endepunkter (tid til SEGA-progression og hudlæsions-responsrate).

Mediantiden til SEGA-progression, baseret på en central radiologisk gennemgang, blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene. Progression blev kun observeret i placebo-armen (15,4 %;  $p=0,0002$ ). Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 100 % for Votubia-armen og 85,7 % for placebo-armen. Langtidsopfølgning hos patienter, som blev randomiseret til everolimus, og patienter, som blev randomiseret til placebo, og som herefter skiftede over til everolimus, viste varigt respons.

Ved tidspunktet for den primære analyse viste Votubia klinisk relevante forbedringer i hudlæsion-respons ( $p=0,0004$ ) med responsrate 41,7 % (95 % CI: 30,2, 53,9) for Votubia-armen og 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) for placebo-armen. Responset for hudlæsioner steg til 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7) ved den endelige analyse.

#### *Fase II-studie hos patienter med SEGA*

Der er blevet udført et prospektivt, open-label, enkelt-arm fase II-studie (studie CRAD001C2485) til evaluering af Votubias sikkerhed og effekt hos patienter med SEGA. Radiologisk bevis for seriel SEGA-vækst var et af inklusionskriterierne.

Det primære endepunkt var ændring i SEGA-volumen i løbet af den centrale 6 måneder lange behandlingsfase, vurderet ved uafhængig central radiologisk gennemgang. Efter den centrale behandlingsfase kunne patienterne indtræde i en udvidelsesfase, hvor SEGA-volumenet blev bestemt hver 6. måned.

I alt blev 28 patienter behandlet med Votubia; medianalderen var 11 år (fra 3 til 34), 61 % mænd, 86 % kaukasier. Tretten patienter (46 %) havde en sekundær, mindre SEGA, herunder 12 i den kontralaterale ventrikel.

Primært SEGA-volumen var reduceret ved 6. måned sammenlignet med *baseline* ( $p<0,001$  [se tabel 7]). Ingen af patienterne udviklede nye læsioner, forværring af hydrocephalus eller øget intrakranielt tryk, og ingen havde behov for kirurgisk resektion eller anden terapi mod SEGA.



**Tabel 7 Forandring i primær SEGA-volumen over tid**

SEGA-volumen (cm <sup>3</sup> )	Uafhængig central gennemgang						
	Baseline n=28	Måned 6 n=27	Måned 12 n=26	Måned 24 n=24	Måned 36 n=23	Måned 48 n=24	Måned 60 n=23
<b>Primært tumorvolumen</b>							
Middelværdi	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standard-afvigelse)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Interval	0,49-14,2 <sub>3</sub>	0,31-7,98	0,29-8,18	0,20-4,63	0,22-6,52	0,18-4,19	0,21-4,39
<b>Reduktion fra baseline</b>							
Middelværdi		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standard-afvigelse)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Interval		0,06-6,25	0,02-6,05	-0,55-9,60	0,15-7,71	0,00-10,9 <sub>6</sub>	-0,74-9,84
<b>Procentvis reduktion fra baseline, n (%)</b>							
≥50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Ingen ændring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Stigning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Den primære analyses styrke og konsistens blev understøttet af:

- ændringen i primært SEGA-volumen ifølge den lokale investigators vurdering ( $p < 0,001$ ), hvor 75,0 % og 39,3 % af patienterne oplevede reduktioner på henholdsvis  $\geq 30$  % og  $\geq 50$  %
- ændringen i samlet SEGA-volumen ifølge uafhængig central gennemgang ( $p < 0,001$ ) eller den stedlige investigators vurdering ( $p < 0,001$ ).

En enkelt patient opfyldte de foruddefinerede kriterier for behandlingssucces ( $> 75$  % reduktion i SEGA-volumen) og blev midlertidigt taget af forsøgsbehandlingen; ved næste vurdering efter 4,5 måneder sås der imidlertid fornyet SEGA-vækst, og behandlingen blev genoptaget.

Langtidsopfølgning ved en median varighed af 67,8 måneder (interval: 4,7 til 83,2) viste vedvarende effekt.

### Andre studier

Stomatitis er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med Votubia (se pkt. 4.4 og 4.8). I et post-marketing, enkeltarms-studie med postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft (N=92) blev der administreret topikal behandling med en alkoholfri oral opløsning med dexamethason 0,5 mg/5 ml som mundskyllevæske (4 gange daglig i de første 8 ugers behandling) til patienter ved opstart af behandling med Afinitor (everolimus, 10 mg/daglig) plus exemestan (25 mg/daglig) for at reducere forekomsten og alvorligheden af stomatitis. Forekomsten af stomatitis af grad  $\geq 2$  efter 8 uger var 2,4 % (n=2/85 evaluerbare patienter), hvilket var lavere end tidligere rapporteret. Forekomsten af stomatitis af grad 1 var 18,8 % (n=16/85) og der blev ikke rapporteret tilfælde af stomatitis af grad 3 eller 4. Den samlede sikkerhedsprofil i dette studie var i overensstemmelse med den etablerede sikkerhedsprofil for everolimus til behandling af onkologiske sygdomme og tuberøst sklerosekompleks (TSC) med undtagelse af en let forhøjet forekomst af oral candidiasis, der blev rapporteret hos 2,2 % (2/92) af patienterne.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Votubia i alle undergrupper af den pædiatriske population ved angiomyolipom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Votubia i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved refraktær epilepsi i tilknytning til TSC (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Hos patienter med fremskredne massive tumorer blev maksimum-koncentrationer ( $C_{max}$ ) af everolimus nået ved en mediantid på 1 time efter daglig administration af 5 og 10 mg everolimus fastende eller sammen med et let fedtfrit mellemmåltid.  $C_{max}$  er dosisproportional mellem 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hæmmer af Pgp.

### Effekt af fødeindtagelse

Hos raske forsøgspersoner nedsatte måltider med højt fedtindhold eksponeringen for Votubia 10 mg tabletter (målt ved AUC) med 22 % og peak-koncentrationen i blodet  $C_{max}$  med 54 %. Måltider med let fedtindhold nedsatte AUC med 32 % og  $C_{max}$  med 42 %.

Hos raske forsøgspersoner, der tog en enkeltdosis på 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergible tabletter som suspension, reducerede måltider med højt fedtindhold AUC med 11,7 % og peak-koncentrationen i blodet  $C_{max}$  med 59,8 %. Måltider med let fedtindhold reducerede AUC med 29,5 % og  $C_{max}$  med 50,2 %.

Føde havde imidlertid ingen synlig effekt på koncentrations/tidsprofilen efter absorptionsfasen 24 timer post-dosis af de 2 lægemiddelformer.

### Relativ biotilgængelighed/bioækvivalens

I et studie for relativ biotilgængelighed, var  $AUC_{0-inf}$  for 5 x 1 mg everolimus tabletter, når de blev administreret som suspension i vand, ækvivalent med 5 x 1 mg everolimus tabletter, administreret som intakte tabletter og  $C_{max}$  for 5 x 1 mg everolimus tabletter i suspension var 72 % af 5 x 1 mg intakte everolimus tabletter.

I et studie for bioækvivalens, var  $AUC_{0-inf}$  for den 5 mg dispergible tablet, når den blev administreret som suspension i vand, ækvivalent med 5 x 1 mg intakte everolimus tabletter og  $C_{max}$  for den 5 mg dispergible tablet i suspension var 64 % af 5 x 1 mg intakte everolimus tabletter.

## Fordeling

Blod-plasma-ratio af everolimus, som er koncentrationsafhængig i området 5 til 5.000 nanogram/ml, er 17 % til 73 %. Ca. 20 % af everolimus-koncentrationen i fuldblod er begrænset til plasmaet hos cancerpatienter, der får Votubia 10 mg/dag. Plasmaproteinbindingen er ca. 74 % hos både raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med fremskredne massive tumorer var  $V_d$  191 l for det synlige centrale kompartment og 517 l for det synlige perifere kompartment.

Non-kliniske studier i rotter indikerer:

- Et hurtigt optag af everolimus i hjernen efterfulgt af langsom effluks
- De radioaktive metabolitter af [<sup>3</sup>H]everolimus passerer ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad
- En dosisafhængig hjernepenetration af everolimus, hvilket er konsistent med hypotesen om mætning af effluks-pumpen, der er til stede i hjernens kapillære endotelceller
- Samtidig administration af af PgP-hæmmeren cyclosporin forøger eksponeringen af everolimus i hjernebarken, hvilket er konsistent med hæmningen af PgP ved blod-hjernebarrieren.

Der findes ingen kliniske data på fordelingen af everolimus i den humane hjerne. Non-kliniske studier i rotter demonstrerede distribution ind i hjernen efter både intravenøs og oral administration.

## Biotransformation

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og PgP. Efter oral administration er everolimus den væsentligste cirkulerende bestanddel i humant blod. Der er fundet seks hovedmetabolitter af everolimus i humant blod, herunder tre monohydroxylede metabolitter, to hydrolytiske produkter med åbnet ring og et fosfatidylcholin-konjugat af everolimus. Disse metabolitter blev også identificeret hos dyrearter, der blev anvendt i toksicitetsstudier, og udviste en ca. 100 gange lavere aktivitet end everolimus selv. Følgelig menes everolimus at udgøre hovedparten af den overordnede farmakologiske aktivitet.

## Elimination

Middelværdien af CL/F for everolimus efter en daglig dosis på 10 mg var 24,5 l/t hos patienter med fremskredne solide tumorer. Middelværdien af everolimus' eliminations-halveringstid er ca. 30 timer.

Der er ikke udført nogen specifikke ekskretionsstudier for cancerpatienter, men der findes tilgængelige data fra studierne af transplantationspatienter. Efter administration af en enkelt dosis radioaktivt mærket everolimus sammen med ciclosporin genfandt 80 % af radioaktiviteten i fæces, mens 5 % blev udskilt i urinen. Moderstoffet sporede ikke i urinen eller fæces.

## Steady state-farmakokinetik

Efter administration af everolimus til patienter med fremskredne solide tumorer var *steady state*- $AUC_{0-\tau}$  dosisproportional i området 5 til 10 mg daglig dosis. *Steady state* blev opnået inden for 2 uger.  $C_{max}$  er dosisproportional mellem 5 og 10 mg.  $t_{max}$  indtræffer 1 til 2 timer efter dosering. Der var en signifikant korrelation mellem  $AUC_{0-\tau}$  og prædosis-trough-koncentration ved *steady state*.

## Specielle patientgrupper

### Nedsat leverfunktion

Votubias sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik blev vurderet i to enkeltdosisstudier med Votubia tabletter hos 8 og 34 voksne personer med nedsat leverfunktion i forhold til personer med normal leverfunktion.

I det ene studie var gennemsnitlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) to gange større end AUC hos 8 personer med normal leverfunktion.

I det andet studie med 34 personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion, der blev sammenlignet med personer med normal leverfunktion var der 1,6 gange, 3,3 gange og 3,6 gange øget eksponering (dvs.  $AUC_{0-\infty}$ ) for personer med henholdsvis let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Simuleringer af multiple-dosisfarmakokinetik støtter anbefalingerne af dosering til personer med nedsat leverfunktion baseret på deres Child-Pugh status.

Baseret på resultaterne fra de to studier anbefales det at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.4).

### Nedsat nyrefunktion

I en farmakokinetisk populationsanalyse af 170 patienter med fremskredne massive tumorer sås der ingen signifikant effekt af kreatininclearance (25-178 ml/min) på everolimus CL/F. Nedsat nyrefunktion efter transplantation (kreatininclearance 11-107 ml/min) påvirkede ikke everolimus farmakokinetik hos transplantationspatienter.

### Pædiatrisk population

Hos patienter med SEGA, var everolimus  $C_{\min}$  tilnærmelsesvis dosisproportional inden for dosisintervallet 1,35 mg/m<sup>2</sup> to 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

Hos patienter med SEGA var de geometriske middel- $C_{\min}$ -værdier, normaliseret til mg/m<sup>2</sup> dosis, hos patienter i alderen <10 år og 10-18 år henholdsvis 54 % og 40 % lavere end dem, der var observeret hos voksne (>18 år). Dette kan tyde på, at everolimus clearance var højere hos yngre patienter. Begrænsede data hos patienter <3 år (n=13) tyder på, at BSA-normaliseret clearance er ca. dobbelt så høj hos patienter med lav BSA (BSA på 0,556 m<sup>2</sup>) som hos voksne. Det antages derfor, at *steady state* kan opnås tidligere hos patienter <3 år (se pkt. 4.2 for anbefalinger om dosering).

Everolimus' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 1 år. Det er dog rapporteret, at CYP3A4-aktivitet er reduceret ved fødslen og stiger i det første leveår, hvilket kan påvirke clearance hos denne patientpopulation.

En farmakokinetisk populationsanalyse, der inkluderede 111 patienter med SEGA i alderen 1,0 til 27,4 år (inklusive 18 patienter mellem 1 og under 3 år med BSA 0,42 m<sup>2</sup> til 0,74 m<sup>2</sup>) viste, at BSA-normaliseret clearance generelt er højere hos yngre patienter. Simuleringer fra en farmakokinetisk populationsanalysemodel viste, at en startdosis på 7 mg/m<sup>2</sup> var nødvendig for at opnå  $C_{\min}$  inden for intervallet 5 til 15 nanogram/ml hos patienter under 3 år. En højere startdosis på 7 mg/m<sup>2</sup> anbefales derfor til patienter mellem 1 og under 3 år med SEGA (se pkt. 4.2).

### Ældre

I en farmakokinetisk populationsevaluering af cancerpatienter sås der ingen signifikant alderspåvirkning (27-85 år) på oral clearance af everolimus.

### Etnisk tilhørsforhold

Oral clearance (CL/F) er omtrent den samme hos japanske og kaukasiske patienter med omtrent samme leverfunktion. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er oral clearance (CL/F) i gennemsnit 20 % højere hos transplantationspatienter af negroid afstamning.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Everolimus' non-kliniske sikkerhedsprofil er vurderet hos mus, rotter, minigrise, aber og kaniner. De store målorganer var reproduktionsorganer hos begge køn (tubulær testikeldegeneration, reduceret mængde sædvæske i bitestikel og uterin atrofi) hos flere arter; og lunger (stigning i alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolation af eksokrine celler i henholdsvis aber og minigrise samt degenerering af øceller i aber), og øjne (uklarheder ved lentikulære anteriore suturlinier) hos rotter alene. Der sås mindre nyreforandringer hos rotter (forværring af aldersrelateret lipofuscin i det tubulære epitel) og mus (forværring af baggrundslæsioner). Der var ingen tegn på nyretoksicitet hos aber og minigrise.

Everolimus syntes spontant at forværre baggrundssygdomme (kronisk myokarditis hos rotter, Cocksackie virusinfektion i plasma og hjerte hos aber, coccidial infestation i mave-tarmkanalen hos minigrise, hudlæsioner hos mus og aber). Disse resultater blev generelt observeret ved systemiske eksponeringsniveauer inden for det terapeutiske eksponeringsområde eller derover, bortset fra resultaterne hos rotter, som forekom under den terapeutiske eksponering på grund af høj vævsdistribution.

I et fertilitetsstudie med hanrotter påvirkedes testikelmorfologien ved 0,5 mg/kg og derover, og sædcellemotilitet, antal sædceller og plasmatestosteronniveau faldt ved 5 mg/kg, hvilket er inden for det terapeutiske eksponeringsområde og medførte et fald i fertilitet hos hanrotterne. Der var tegn på reversibilitet.

I et reproduktionsdyrestudie påvirkedes fertiliteten hos hunnerne ikke. Orale doser af everolimus på  $\geq 0,1$  mg/kg (ca. 4 % af  $AUC_{0-24h}$  hos patienter, der fik en dosis på 10 mg daglig) til hunrotter, resulterede dog i en stigning i præ-implantationstab.

Everolimus passerede placenta og var toksisk for fostret. Hos rotter forårsagede everolimus embryo/føtotoksicitet ved systemisk eksponering under det terapeutiske område. Dette manifesterede sig som mortalitet og reduceret føtalvægt. Forekomsten af skeletale variationer og deformationer (fx ribbensspaltning) var forøget ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner viste embryotoksiciteten sig ved øgning i sene resorptioner.

I toksicitetsstudier med unge rotter omfattede den systemiske toksicitet nedsat legemsvægtstigning og fødeindtag samt forsinket opnåelse af visse udviklingsmæssige milepæle, med fuld eller delvis bedring efter afbrydelse af doseringen. Muligvis med undtagelse af det rotte-specifikke linsefund (hvor unge dyr syntes at være mere modtagelige) synes der ikke at være signifikant forskel mellem unge og voksne dyrs følsomhed over for bivirkningerne ved everolimus. Toksicitetsstudier med unge aber viste ingen relevant toksicitet.

Genotoksicitetsstudier dækkende relevante genotoksicitets-endepunkter viste ingen tegn på klastogen eller mutagen aktivitet. Administration af everolimus i op til 2 år viste intet onkogenet potentiale hos mus og rotter op til højeste dosis, svarende til henholdsvis 4,3 og 0,2 gange den estimerede kliniske eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Butylhydroxytoluen (E321)  
Magnesiumstearat  
Lactosemonohydrat  
Hypromellose  
Crospovidon type A  
Lactose, vandfri

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforeret enkeltdosis aluminium/polyamid/aluminium/PVC-bliester indeholdende 10 x 1 tabletter.

#### Votubia tabletter 2,5 mg

Pakninger indeholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

#### Votubia tabletter 5 mg

Pakninger indeholdende 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

#### Votubia tabletter 10 mg

Pakninger indeholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Det vides ikke i hvor høj grad everolimus absorberes gennem topikal eksponering. Derfor bør omsorgspersoner undgå kontakt med suspensionen. Hænder skal vaskes grundigt før og efter klargøring af suspensionen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Votubia tabletter 2.5 mg

EU/1/11/710/001-003

Votubia tabletter 5 mg

EU/1/11/710/004-005

Votubia tabletter 10 mg

EU/1/11/710/006-008

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 02 september 2011

Dato for seneste fornyelse: 23 juli 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votubia dispergible tabletter 1 mg  
Votubia dispergible tabletter 2 mg  
Votubia dispergible tabletter 3 mg  
Votubia dispergible tabletter 5 mg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Votubia dispergible tabletter 1 mg

Hver dispergibel tablet indeholder 1 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder 0,98 mg lactose.

### Votubia dispergible tabletter 2 mg

Hver dispergibel tablet indeholder 2 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder 1,96 mg lactose.

### Votubia dispergible tabletter 3 mg

Hver dispergibel tablet indeholder 3 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder 2,94 mg lactose.

### Votubia dispergible tabletter 5 mg

Hver dispergibel tablet indeholder 5 mg everolimus.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder 4,90 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet.

### Votubia dispergible tabletter 1 mg

Hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med facetslebet kant og uden delekærv (ca. 7,1 mm i diameter), præget med "D1" på den ene side og "NVR" på den anden side

### Votubia dispergible tabletter 2 mg

Hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med facetslebet kant og uden delekærv (ca. 9,1 mm i diameter), præget med "D2" på den ene side og "NVR" på den anden side.



### Votubia dispergible tabletter 3 mg

Hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med facetslebet kant og uden delekærv (ca. 10,1 mm i diameter), præget med "D3" på den ene side og "NVR" på den anden side.

### Votubia dispergible tabletter 5 mg

Hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med facetslebet kant og uden delekærv (ca. 12,1 mm i diameter), præget med "D5" på den ene side og "NVR" på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Refraktære anfald i forbindelse med tuberøst sklerosekompleks (TSC)

Votubia er indiceret som supplerende behandling hos patienter i alderen 2 år og ældre med refraktære partielle anfald, med eller uden sekundær generalisering, i forbindelse med TSC.

#### Subependymalt kæmpecelle-astrocytom (SEGA) i forbindelse med TSC

Votubia er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med SEGA i tilknytning til TSC, som kræver terapeutisk intervention, men som ikke er egnet til operation.

Evidensen er baseret på analyse af ændringen i SEGA-volumen. Der er ikke påvist nogen yderligere klinisk fordel, såsom forbedring i sygdoms-relaterede symptomer.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med *Votubia* bør initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter med TSC og terapeutisk lægemiddelmonitorering.

#### Dosering

Omhyggelig titrering kan være nødvendig for at opnå optimal terapeutisk virkning. Hvilke doser, der vil kunne tolereres og være virkningsfulde, varierer fra patient til patient. Samtidig antiepileptisk behandling kan påvirke metabolismen af everolimus og kan bidrage til denne forskel (se pkt. 4.5).

Dosis er individuel, baseret på overfladeareal (*Body Surface Area* (BSA)) ved brug af Dubois formel, hvor vægt (W) angives i kilogram og højde (H) angives i centimeter:

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

#### Startdosis og mål-dal-koncentration ved SEGA i forbindelse med tuberøst sklerosekompleks

Den anbefalede startdosis af *Votubia* til behandling af patienter med SEGA er 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Hos patienter fra 1 år til under 3 år anbefales en højere startdosis på 7 mg/m<sup>2</sup>, baseret på farmakokinetiske simuleringer (se pkt. 5.2). Forskellige styrker af *Votubia* dispergible tabletter kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.

Dosisanbefalinger for pædiatriske patienter med SEGA stemmer overens med anbefalingerne for voksne med SEGA, bortset fra for patienter mellem 1 år til under 3 år og patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnittet om "Nedsat nyrefunktion" nedenfor og pkt. 5.2).

### Startdosis og mål-dal-koncentration ved TSC med refraktære anfald

Den anbefalede startdosis af Votubia til behandling af patienter med anfald er vist i tabel 1. Forskellige styrker af Votubia dispergible tabletter kan kombineres for at opnå den ønskede dosis.

**Tabel 1 Votubia-startdosis til patienter med TSC og refraktære anfald**

<b>Alder</b>	<b>Startdosis uden samtidig administration af CYP3A4/PgP-induktor</b>	<b>Startdosis ved samtidig administration af CYP3A4/PgP-induktor</b>
<6 år	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 år	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter med anfald svarer til dosis hos voksne med undtagelse af børn i intervallet fra 2 år til under 6 år (se tabel 1 ovenfor) og børn med nedsat leverfunktion (se afsnittet om ”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2).

### Dosismonitorering

Everolimus-dal-koncentrationen i fuldblod skal vurderes mindst 1 uge efter behandlingsstart. Dosis bør titreres, således at der opnås en dal-koncentration på 5 til 15 nanogram/ml. For at opnå optimal effekt kan dosis, under hensyntagen til tolerabilitet, øges for at opnå en højere dal-koncentration inden for mål-intervallet.

### Titring

Individualiseret dosering bør titreres ved at øge dosis i trin af 1 til 4 mg for at nå mål-dal-koncentrationen for optimalt klinisk respons. Effekt, sikkerhed, samtidig behandling og den aktuelle dal-koncentration bør tages i betragtning ved planlægning af dosistitring. Individualiseret dosistitring kan baseres på simpel forholdsregning:

$$\text{Ny everolimusdosis} = \text{aktuel dosis} \times (\text{målkoncentration} / \text{aktuel koncentration})$$

For eksempel: en patients aktuelle BSA-baserede dosis er 4 mg med en *steady state*-koncentration på 4 nanogram/ml. For at opnå en målkoncentration over den nedre C<sub>min</sub>-grænse på 5 nanogram/ml, fx 8 nanogram/ml, skal den nye everolimusdosis være 8 mg (en stigning på 4 mg i forhold til den aktuelle daglige dosis).

### Langtidsmonitorering

For patienter med TSC, der har SEGA, bør SEGA-volumen evalueres ca. hver 3. måned efter påbegyndelse af Votubia-behandling, og ved efterfølgende dosisjusteringer skal ændringer i SEGA-volumen, tilhørende dal-koncentrationer og tolerabilitet tages i betragtning.

For patienter med TSC, der har SEGA, samt patienter med TSC og refraktære anfald: når en stabil dosis er opnået, skal dal-koncentrationen monitoreres hver 3. til 6. måned hos patienter med vekslende BSA eller hver 6. til 12. måned hos patienter med stabilt BSA, så længe behandlingen står på.

Behandling bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk fordel eller indtil uacceptabel toksicitet.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste sædvanlige ordinerede dosis.

### Dosisjustering som følge af bivirkninger

Håndtering af svære eller uacceptable formodede bivirkninger kan kræve midlertidig dosisreduktion og/eller afbrydelse af Votubia-behandlingen. Dosisjustering er normalt ikke påkrævet for bivirkninger af Grad 1. Hvis dosisreduktion er nødvendig, er den anbefalede dosis ca. 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis. For dosisreduktioner under den lavest tilgængelige styrke, kan dosering hver anden dag overvejes.

Tabel 2 opsummerer anbefalinger for dosisjustering ved specifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

**Tabel 2    Anbefalinger for dosisjustering af Votubia**

<b>Bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>1</sup></b>	<b>Dosisjustering af Votubia</b>
Non-infektøs pneumonitis	Grad 2	Overvej pause i behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. Seponer behandlingen, hvis der ikke registreres en bedring inden for 4 uger.
	Grad 3	Afbryd behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. Hvis der igen opstår toksisitet af Grad 3, skal seponering overvejes.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Stomatitis	Grad 2	Midlertidig behandlingsspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis. Hvis stomatitis recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 3	Midlertidig behandlingsspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Anden non-hæmatologisk toksicitet (eksklusive metaboliske bivirkninger)	Grad 2	Hvis toksiciteten tolereres, er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis toksiciteten ikke tolereres, pauseres behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis. Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 2, afbrydes Votubia indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 3	Midlertidig behandlingsspause indtil bedring til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis. Hvis toksisitet recidiverer ved Grad 3, kan seponering overvejes.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Metaboliske bivirkninger (f.eks. hyperglykæmi, dyslipidæmi)	Grad 2	Dosisjustering ikke nødvendig.
	Grad 3	Midlertidig behandlingsspause. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere and den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 4	Seponer Votubia.

Trombocytopeni	Grad 2 ( $<75$ , $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis.
	Grad 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis.
Neutropeni	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Dosisjustering ikke nødvendig.
	Grad 3 ( $<1$ , $\geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia ved samme dosis.
	Grad 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis.
Febril neutropeni	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) og ingen feber. Genoptag behandlingen med Votubia i en dosis, der er 50 % lavere end den tidligere anvendte daglige dosis.
	Grad 4	Seponer Votubia.

<sup>1</sup> Grad-inddelingen er baseret på *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0*

#### Terapeutisk lægemiddelmonitorering

Terapeutisk lægemiddelmonitorering af blod-everolimus ved brug af en valideret analyse er **nødvendig**. Dal-koncentrationen skal vurderes mindst 1 uge efter første dosis, efter enhver dosisændring eller ændring til anden lægemiddelform, efter initiering af eller ændring i samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4 og 4.5) og efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh) (se ”Nedsat leverfunktion” nedenfor og pkt. 5.2). Efter initiering af eller ændring i samtidig administration af CYP3A4-induktorer skal dal-koncentrationen vurderes efter 2 til 4 uger (se pkt. 4.4 og 4.5) under hensyntagen til den naturlige nedbrydningstid for de inducerede enzymer. Når det er muligt, skal den samme analysemetode og det samme laboratorium anvendes til terapeutisk lægemiddelmonitorering i løbet af behandlingen.

#### Skift af lægemiddelform

Votubia er tilgængelig i to lægemiddelformer: tabletter og dispergible tabletter. Votubia tabletter og Votubia dispergible tabletter kan **ikke** anvendes tilsvarende. De to lægemiddelformer må ikke kombineres for at opnå den ønskede dosis. Den samme lægemiddelform skal anvendes konsekvent og i overensstemmelse med den indikation, der behandles.

Når der skiftes mellem lægemiddelformer, skal dosis justeres til nærmeste milligram styrke af den nye lægemiddelform, og everolimus dal-koncentrationen skal vurderes mindst 1 uge efter (se ”Terapeutisk lægemiddelmonitorering” ovenfor).

### Specielle patientgrupper

#### *Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter <18 år:

Votubia anbefales ikke til patienter <18 år med SEGA eller refraktære anfald og nedsat leverfunktion.

Patienter ≥18 år:

- Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A): 75 % af den anbefalede start dosis beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmeste styrke)
- Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B): 50 % af den anbefalede start dosis beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmeste styrke)
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): Votubia anbefales kun, hvis den ønskede fordel opvejer risikoen. I så fald må 25 % af dosis, beregnet på baggrund af BSA (afrundet til nærmest styrke), ikke overskrides.

Koncentrationen af everolimus i fuldblod skal måles mindst 1 uge efter enhver ændring i leverstatus (Child-Pugh).

#### *Pædiatrisk population*

Votubias sikkerhed, virkning og farmakokinetiske profil hos børn i alderen under 1 år med SEGA i tilknytning til TSC er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Votubias sikkerhed, virkning og farmakokinetiske profil er ikke klarlagt hos børn i alderen under 2 år med TSC og refraktære anfald. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Resultater fra kliniske studier viste ingen negativ effekt af Votubia på vækst- og pubertetsudvikling.

### Administration

Votubia skal administreres oralt en gang daglig på samme tidspunkt hver dag, konsekvent enten med eller uden mad (se pkt. 5.2).

Votubia dipergible tabletter skal kun tages som en suspension og må ikke synkes hele, tygges eller knuses. Suspensionen kan klargøres enten i en oral sprøjte eller et lille glas. Det skal sikres, at hele dosis indtages.

Suspensionen skal administreres umiddelbart efter klargøring. Hvis suspensionen ikke administreres inden for 30 minutter efter klargøring, når der anvendes en oral sprøjte, eller 60 minutter når der anvendes et lille glas, skal den kasseres og en ny suspension skal klargøres (se afsnit 6.3). Kun vand bør anvendes som vehikel.

For yderligere detaljer, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre rapamycinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Non-infektøs pneumonitis

Non-infektøs pneumonitis er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive everolimus. Non-infektøs pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom) er beskrevet som værende meget almindeligt hos patienter, der tager everolimus i forbindelse med renalcellecarcinom (RCC) (se pkt. 4.8). Nogle tilfælde var alvorlige, og i sjældne tilfælde var udgangen letal. Diagnosen non-infektøs pneumonitis skal overvejes hos patienter med uspecifikke respiratoriske fund og symptomer såsom hypoksi, pleuraekssudat, hoste eller dyspnø, og hos hvem infektiøse, neoplastiske eller andre ikke-medicinske årsager er blevet udelukket ved hjælp af passende undersøgelser. Opportunistiske infektioner som *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP, PCP) bør udelukkes i differentialdiagnosticeringen af non-infektøs pneumonitis (se afsnittet om ”Infektioner” nedenfor). Patienter skal rådes til straks at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer.

Patienter, der udvikler radiologiske forandringer, der tyder på non-infektøs pneumonitis, og som har få eller ingen symptomer, kan fortsætte behandlingen med Votubia uden dosisjusteringer. Hvis symptomerne er moderate, bør det overvejes at afbryde behandlingen, indtil symptomerne bedres. Brug af kortikosteroider kan være indiceret. Behandling med Votubia kan genoptages i en daglig dosis, der er ca. 50 % lavere end den tidligere administrerede dosis.

Behandling med Votubia skal afbrydes i tilfælde, hvor der opstår svære symptomer på non-infektøs pneumonitis, og brug af kortikosteroider kan være indiceret, indtil de kliniske symptomer forsvinder. Behandling med Votubia kan genoptages i en daglig dosis, der er ca. 50 % lavere end den tidligere administrerede dosis, afhængig af de individuelle kliniske omstændigheder.

Hos patienter, hvor behandling med kortikosteroider af non-infektøs lungebetændelse er nødvendig, kan profylaktisk behandling af pneumocystisk *jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP, PCP) overvejes.

##### Infektioner

Everolimus har immunsuppressive egenskaber og kan prædisponere patienter for infektioner forårsaget af bakterier, svampe, vira eller protozoer, inklusive infektioner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokaliserede og systemiske infektioner, herunder pneumoni, andre bakterielle infektioner, invasive svampeinfektioner, såsom aspergillose, candidiasis eller *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP, PCP) og virale infektioner inklusive reaktivering af hepatitis B virus, er beskrevet hos patienter, der tager everolimus. Nogle af disse infektioner har været alvorlige (har fx ført til sepsis [inklusive septisk shock], respirations- eller leversvigt), og i nogle tilfælde været letale hos voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8).

Læger og patienter skal være opmærksomme på den øgede infektionsrisiko med Votubia. Præ-eksisterende infektioner skal behandles på behørig vis og være fuldstændigt elimineret, inden behandling med Votubia påbegyndes. Mens Votubia tages, skal man være på vagt over for symptomer og tegn på infektion; hvis der stilles en infektionsdiagnose, skal der omgående iværksættes hensigtsmæssig behandling, og afbrydelse eller ophør med Votubia-behandlingen skal overvejes.

Hvis diagnosen invasiv systemisk svampeinfektion stilles, skal Votubia-behandling omgående og permanent seponeres, og patienten skal behandles med et passende antimykotisk lægemiddel.

Der er rapporteret tilfælde af *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP, PCP) med fatal udgang hos patienter, der fik behandling med everolimus. PJP/PCP kan være associeret til samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunsuppressive lægemidler. Profylaktisk behandling af PJP/PCP bør overvejes, når det er nødvendigt med samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunsuppressive lægemidler.

### Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved everolimus, der bl.a. viser sig ved anafylaktisk dyspnø, rødmen, brystmerter eller angioødem (fx hævede luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.3).

### Samtidig brug af (ACE)-hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE-hæmmer (fx ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (fx hævelse af luftvejene eller tungen med eller uden respiratorisk svækkelse) (se pkt. 4.5).

### Stomatitis

Stomatitis, herunder mundsår og oral mucositis, er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Stomatitis forekommer oftest inden for de første 8 ugers behandling. Et enkeltarms-studie med postmenopausale brystkræftpatienter, der blev behandlet med Afinitor (everolimus) plus exemestan, tyder på, at en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid, administreret som mundskyllevæske i de første 8 ugers behandling, kan nedsætte forekomsten og alvorligheden af stomatitis (se pkt. 5.1). Håndtering af stomatitis kan derfor inkludere profylaktisk (hos voksne) og/eller terapeutisk brug af topikale behandlinger, som fx en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid som mundskyllevæske. Mundskyllevæsker, der indeholder alkohol, hydrogenperoxid, iod eller timianekstrakt skal dog undgås, da de kan forværre tilstanden. Det anbefales at behandle og monitorere for svampeinfektion særligt hos patienter, der behandles med steroidbaserede lægemidler. Antimykotiske lægemidler må ikke anvendes, medmindre der er konstateret en svampeinfektion (se pkt. 4.5).

### Hæmoragi

Der er blevet rapporteret alvorlige tilfælde af hæmoragi, nogle med dødelig udgang, hos patienter behandlet med everolimus i forbindelse med onkologiske diagnoser. Der er ikke rapporteret alvorlige tilfælde af renal hæmoragi i forbindelse med TSC.

Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter, der får Votubia, specielt ved samtidig behandling med aktive substanser, der er kendt for at påvirke blodpladefunktionen, eller som kan øge risikoen for hæmoragi, samt hos patienter med blødersygdom i anamnesen. Sundhedspersonale og patienter skal være opmærksomme på tegn og symptomer på blødning i behandlingsperioden, specielt hvis der er flere risikofaktorer for hæmoragi.

### Nyresvigt

Der er observeret tilfælde af nyresvigt (inklusive akut nyresvigt), nogle med letalt udfald, hos patienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Patientens nyrefunktion skal monitoreres, specielt hos patienter med risikofaktorer, der kan svække nyrefunktionen yderligere.

### Laboratorietest og monitorering

#### Nyrefunktion

Forhøjet serumkreatinin, som regel let, og proteinuri er rapporteret hos patienter i behandling med Votubia (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere nyrefunktionen, herunder måling af blodureanitrogen (BUN), urinprotein eller serumkreatinin, inden opstart af behandling med Votubia og med jævne mellemrum herefter.

### Blodglucose

Hyperglykæmi er rapporteret hos patienter, der tager Votubia (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere glucoseniveau i serum under faste før opstart af behandling med Votubia og med jævne mellemrum. Hyppigere monitorering anbefales når Votubia anvendes sammen med andre lægemidler, som kan inducere hyperglykæmi. Når det er muligt, skal optimal glykæmisk kontrol være opnået, før en patient sættes i behandling med Votubia.

### Blodlipider

Dyslipidæmi (inklusive hyperkolesterolemia og hypertriglyceridæmi) er rapporteret hos patienter, der tager Votubia. Monitorering af kolesterol og triglycerider i blodet før opstart af behandling med Votubia og regelmæssigt herefter samt passende medicinsk behandling anbefales også.

### Hæmatologiske parametre

Fald i hæmoglobin, lymfocytter, neutrofile granulocytter og trombocytter er rapporteret hos patienter i behandling med Votubia (se pkt. 4.8). Det anbefales at foretage en komplet blodtælling før opstart af behandling med Votubia og med jævne mellemrum herefter.

### Interaktioner

Samtidig administration med hæmmere og induktorer af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (PgP) bør undgås. Hvis samtidig administration af en **moderat** CYP3A4- og/eller PgP-hæmmer eller induktor ikke kan undgås, bør patientens kliniske tilstand overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at overvåge everolimus-dal-koncentrationen og det kan være krævet at foretage dosisjusteringer af Votubia (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med **potente** CYP3A4/PgP-hæmmere resulterer i dramatisk øgede plasmakoncentrationer af everolimus (se pkt. 4.5). Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at tillade dosisbefalinger i denne situation. Derfor frarådes samtidig behandling med Votubia og **potente** hæmmere.

Der skal udvises forsigtighed, når Votubia tages i kombination med oralt administrerede CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue på grund af risiko for lægemiddelinteraktioner. Hvis Votubia tages med orale CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue (fx pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, sekalealkaloide eller carbamazepin), bør patienten monitoreres for de bivirkninger, der er beskrevet i produktinformationen for det orale CYP3A4-substrat (se pkt. 4.5).

### Nedsat leverfunktion

Votubia anbefales ikke til patienter:

- **≥18 år med SEGA eller refraktære anfald** og samtidig svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) med mindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).
- **<18 år med SEGA eller refraktære anfald** og samtidig nedsat leverfunktion (Child-Pugh A, B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Vaccinationer

Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Votubia (se pkt. 4.5). For pædiatriske patienter, som ikke kræver umiddelbar behandling, anbefales det at færdiggøre det rekommanderede børnevaccinationsprogram med levende virus før start af behandling i henhold til lokale behandlingsvejledninger.



## Sårhelingskomplikationer

Nedsat sårheling er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusive Votubia. Der skal derfor udvises forsigtighed med brugen af Votubia i den perioperative periode.

## Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## Komplikationer ved strålebehandling

Der er blevet rapporteret alvorlige og svære reaktioner på strålebehandling (inklusive oesophagitis, pneumonitis og skader på huden pga. strålebehandling), herunder letale tilfælde, når everolimus blev anvendt under eller kort efter strålebehandling. Der bør derfor udvises forsigtighed med hensyn til forstærket stråletoksicitet hos patienter, der tager everolimus tidsmæssigt tæt på strålebehandling.

Der er desuden rapporteret *radiation recall syndrome (RRS)* hos patienter i behandling med everolimus, som tidligere havde modtaget strålebehandling. I tilfælde af RRS, bør det overvejes om behandling med everolimus skal afbrydes eller seponeres.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og er desuden substrat for og moderat hæmmer af PgP. Derfor kan absorption og efterfølgende udskillelse af everolimus påvirkes af lægemidler, der påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hæmmer af CYP3A4 og både en kompetitiv og non-kompetitiv hæmmer af CYP2D6.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte hæmmere og induktorer af CYP3A4 og PgP er anført i tabel 3 nedenfor.

### CYP3A4- og PgP-hæmmers øgning af everolimus-koncentrationer

Stoffer, der hæmmer CYP3A4 eller PgP, kan øge blodkoncentrationer af everolimus ved at nedsætte metabolismen eller effluks af everolimus fra tarmcellerne.

### CYP3A4- og PgP-induktors nedsættelse af everolimus-koncentrationer

Stoffer, der inducerer CYP3A4 eller PgP, kan nedsætte blodkoncentrationer af everolimus ved at øge metabolismen eller effluks af everolimus ud af tarmcellerne.

**Tabel 3 Andre aktive stoffers effekt på everolimus**

<b>Aktivt stof per interaktion</b>	<b>Interaktion – Ændring i everolimus' AUC/C<sub>max</sub> Geometrisk middelværdi (observeret interval)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration samtidig med andre lægemidler</b>	
<b>Potente CYP3A4/PgP-hæmmere</b>			
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3 gange (interval 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 gange (interval 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia og potente hæmmere frarådes.	
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Ikke undersøgt. Der forventes en stor stigning i koncentrationen af everolimus.		
<b>Telithromycin, clarithromycin</b>			
<b>Nefazodon</b>			
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>			
<b>Moderate CYP3A4/PgP-hæmmere</b>			
<b>Erythromycin</b>	AUC ↑4,4 gange (interval 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 gange (interval 0,9-3,5)	Der bør udvises forsigtighed, når samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere eller PgP-hæmmere ikke kan undgås.	
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 gange C <sub>max</sub> ↑ 2,2 gange		
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 gange (interval 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 gange (interval 1,3-3,8)	Hvis patienten har brug for samtidig administration af en moderat CYP3A4- eller PgP-hæmmer, reduceres dosis med ca. 50 %. Yderligere dosisreduktion kan være nødvendig for at håndtere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4). Everolimus dal-koncentrationen bør vurderes mindst 1 uge efter tilføjelse af en moderat CYP3A4- eller PgP-hæmmer. Hvis den moderate hæmmer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 2-3 dage (gennemsnitlig eliminationstid for de hyppigst anvendte moderate hæmmere) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Votubia-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen. Dal-everolimus-koncentrationen bør vurderes mindst 1 uge senere (se pkt. 4.2 og 4.4).	
<b>Ciclosporin oral</b>	AUC ↑2,7 gange (interval 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 gange (interval 1,3-2,6)		
<b>Cannabidiol (PgP-hæmmer)</b>	AUC ↑2,5 gange C <sub>max</sub> ↑2,5 gange		
<b>Fluconazol</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.		
<b>Diltiazem</b>			
<b>Dronedaron</b>			
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.		
<b>Grapefrugtjuice eller andre fødevarer, der påvirker CYP3A4/PgP</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet (effekten varierer meget).		Kombination bør undgås.

<b>Potente og moderate CYP3A4-induktorer</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63 % (interval 0-80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (interval 10-70 %)	<p>Samtidig administration med potente induktorer af CYP3A4 skal undgås.</p> <p>Det kan være nødvendigt at øge Votubia-dosis hos SEGA-patienter, der samtidig får potente CYP3A4-induktorer, for at opnå samme eksponering som hos patienter, der ikke tager potente induktorer. Doseringen bør titreres, så der opnås dal-koncentrationer på 5 til 15 nanogram/ml som beskrevet nedenfor.</p> <p>Patienter med anfald, der samtidig får potente CYP3A4-induktorer (fx de enzyminducerende antiepileptika carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) i starten af behandlingen med everolimus, skal have en højere startdosis for at opnå en dal-koncentration på 5 til 15 nanogram/ml (se tabel 1).</p> <p>Patienter, der ikke samtidig får potente induktorer i starten af everolimus-behandlingen, skal ved samtidig administration muligvis have en højere Votubia-dosis. Hvis koncentrationen er under 5 nanogram/ml, kan den daglige dosis øges i trin af 1 til 4 mg, med kontrol af dal-niveau og vurdering af tolerabilitet, før dosis øges.</p> <p>Yderligere dosisjustering er muligvis ikke nødvendig ved tillæg af en ekstra samtidig potent CYP3A4-induktor. Vurdér everolimus-dal-niveauet 2 uger efter start af den ekstra induktor. Justér dosis i trin af 1 til 4 mg efter behov for at opretholde mål-dal-koncentrationen.</p> <p>Dosisjustering er muligvis ikke nødvendig ved seponering af en af flere potente CYP3A4-induktorer. Vurdér everolimus-dal-niveauet 2 uger efter seponering af en af flere potente CYP3A4-induktorer.</p>
<b>Dexamethason</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Antiepileptika (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin)</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	

		Hvis alle potente induktorer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 3-5 dage (passende tid til ophør af signifikant udtalt enzyminduktion) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Votubia-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen. Dal-everolimus-koncentrationen bør måles 2 til 4 uger senere, eftersom der bør tages højde for den naturlige nedbrydningstid for de inducerede enzymer (se pkt. 4.2 og 4.4)
<b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ikke undersøgt. Stort fald i eksponering forventes.	Formuleringer indeholdende perikon, må ikke anvendes under behandling med everolimus

#### Forbindelser hvis plasmakoncentration kan blive påvirket af everolimus

Baseret på *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at PgP, CYP3A4 og CYP2D6 hæmmes ved de systemiske koncentrationer, der opnås efter daglig oral dosis af 10 mg. Hæmning af CYP3A4 og PgP i tarmen kan dog ikke udelukkes. Et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner viste, at samtidig administration af en oral dosis midazolam, et sensitivt CYP3A-testsubstrat, og everolimus resulterede i en stigning på 25 % i  $C_{max}$  og på 30 % i  $AUC_{(0-inf)}$  for midazolam. Effekten skyldes formentlig, at everolimus hæmmer intestinal CYP3A4. Everolimus kan derfor påvirke biotilgængeligheden af samtidigt administrerede orale CYP3A4-substrater. Der forventes dog ikke en klinisk relevant effekt på eksponeringen af systemisk administrerede CYP3A4-substrater (se pkt. 4.4).

I EXIST-3 (studie CRAD001M2304) øgede everolimus præ-doseringskoncentrationen af de antiepileptiske farmaka carbamazepin og clobazam og clobazams metabolit N-desmethyloclobazam med omkring 10 %. Stigningen i præ-doseringskoncentrationen af disse antiepileptika er muligvis ikke klinisk signifikant, men dosisjustering af antiepileptika med et snævert terapeutisk indeks, fx carbamazepin, kan overvejes. Everolimus havde ingen indvirkning på præ-doseringskoncentrationen af antiepileptika, som er CYP3A4-substrater (clonazepam, diazepam, felbamat og zonisamid).

#### Samtidig brug af ACE-hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE-hæmmer (fx ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

#### Samtidig anvendelse af ketogen diæt

Effekten af en ketogen diæt kan være medieret gennem hæmning af mTOR. På grund af manglende kliniske data kan risikoen for en additiv effekt på en bivirkning ikke udelukkes, når everolimus administreres sammen med en ketogen diæt.

#### Vaccinationer

Immunresponset på vaccination kan påvirkes, og derfor kan vaccination være mindre effektiv under behandling med Votubia. Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Votubia. Eksempler på levende vaccine er: intranasal influenza, mæslinger, fåresyge, røde hunde, oral polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), gul feber, varicella og TY21a-tyfusvacciner.

#### Strålebehandling

Der er rapporteret forstærket stråletoksicitet hos patienter, der får everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende yderst sikker kontraception (fx orale, injicerede eller implanterede ikke-østrogen-indeholdende hormonale præventionsmetoder, progesteron-baserede kontrceptiva, hysterektomi, aflukning af æggeledere, fuldstændig afholdenhed, barriereprævention, intrauterint udstyr [IUD] og/eller kvindelig/mandlig sterilisation) under behandlingen med everolimus og i op til 8 uger efter endt behandling.

Mandlige patienter bør ikke forhindres i at få børn.

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af everolimus hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksiske effekter, herunder embryotoksicitet og føtotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Everolimus bør ikke anvendes under graviditet og af kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

### Amning

Det vides ikke, om everolimus udskilles i human modermælk. Hos rotter passerer everolimus og/eller dets metabolitter imidlertid let over i mælken (se pkt. 5.3). Derfor bør kvinder, der tager everolimus, ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter sidste dosis.

### Fertilitet

Everolimus potentiale for at forårsage infertilitet hos mænd og kvinder er ukendt. Der er dog observeret sekundær amenoré og associeret ubalance i luteiniseringshormon (LH)/follikelstimulerende hormon hos kvinder (se også pkt. 5.3 for prækliniske observationer i det mandlige og kvindelige reproduktive system). Baseret på prækliniske fund kan mandlig og kvindelig fertilitet blive nedsat ved behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Votubia påvirker i mindre eller i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til at være forsigtige ved kørsel eller betjening af maskiner, hvis de oplever træthed under behandlingen med Votubia.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede pivotale fase III-studier, herunder med dobbeltblinde og åbne behandlingsperioder, og et ikke-randomiseret, åbent, enkelt-armet fase II-studie har bidraget til Votubias bivirkningsprofil (n=612, herunder 409 patienter <18 år; den mediane eksponeringsvarighed var 36,8 måneder [interval 0,5 til 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Dette var et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret fase III-forsøg, der sammenlignede supplerende behandling med lav og høj everolimus-eksponering (behandling med lavt dal-niveau (LT) på 3-7 nanogram/ml [n=117] og behandling med højt dal-niveau (HT) på 9-15 nanogram/ml [n=130]) *versus* placebo (n=119) hos patienter med TSC og refraktære partielle anfald, der fik 1 til 3 antiepileptika. Medianvarigheden af den dobbeltblinde behandling var 18 uger. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for Votubia (361 patienter, der tog mindst én dosis everolimus) var 30,4 måneder (interval 0,5 til 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Dette var et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret fase III-forsøg med everolimus (n=79) *versus* placebo (n=39) hos patienter med enten TSC plus renal angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renal angiomyolipom (n=5). Medianvarigheden af den blinde studiebehandling var 48,1 uger (interval 2 til 115) for patienter, der fik Votubia, og 45,0 uger (interval 9 til 115) for dem, der fik placebo. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for Votubia (112 patienter, der tog mindst en dosis everolimus) var 46,9 måneder (interval 0,5 til 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Dette var et randomiseret, dobbeltblindt, kontrolleret fase III-forsøg med everolimus (n=78) *versus* placebo (n=39) hos patienter med TSC, som havde SEGA, uden hensyntagen til alder. Medianvarigheden for blindet studiebehandling var 52,2 uger (interval 24 til 89) for patienter, der fik Votubia, og 46,6 uger (interval 14 til 88) for dem, der fik placebo. Den mediane kumulative eksponeringsvarighed for Votubia (111 patienter, der tog mindst en dosis everolimus) var 47,1 (interval 1,9 til 58,3).
- **CRAD001C2485:** Dette var et prospektivt, åbent, enkelt-arm fase II-studie med everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Den mediane eksponeringsvarighed var 67,8 måneder (interval 4,7 til 83,2).

Nedenfor beskrives bivirkninger, som på basis af gennemgang og medicinsk vurdering af alle rapporterede bivirkninger fra ovennævnte studier anses for relateret til administration af Votubia.

De hyppigste bivirkninger (incidens  $\geq 1/10$ ) fra de samlede sikkerhedsdata er (i rækkefølge med faldende incidens): stomatitis, pyreksi, nasopharyngitis, diarré, infektion i øvre luftveje, opkastning, hoste, udslæt, hovedpine, amenoré, akne, pneumoni, urinvejsinfektion, sinusitis, uregelmæssige menstruationer, faryngitis, appetitløshed, træthed, hyperkolesterolemie og hypertension.

De hyppigste grad 3-4 bivirkninger (incidens  $\geq 1\%$ ) var pneumoni, stomatitis, amenoré, neutropeni, pyreksi, uregelmæssige menstruationer, hypofosfatæmi, diarré og cellulitis. Graderne følger CTCAE version 3.0 og 4.03.

### Tabel over bivirkninger

Tabel 4 viser incidensen af bivirkninger baseret på poolede data fra patienter, der fik everolimus, fra de tre TSC-studier (inklusive både den dobbeltblinde og den åbne forlængelsesfase, hvis aktuell). Bivirkningerne er opstillet ifølge MedDRA-systemorganklasse. Hyppighedskategoriene defineres ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

**Tabel 4 Bivirkninger rapporteret i TSC-studier**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Nasopharyngitis, infektion i øvre luftveje, pneumoni <sup>a</sup> , urinvejsinfektion, sinusitis, faryngitis
Almindelig	Otitis media, cellulitis, streptokok-faryngitis, viral gastroenteritis, gingivitis
Ikke almindelig	Herpes zoster, sepsis, viral bronkitis
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Almindelig	Anæmi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni
<b>Immunsystemet</b>	
Almindelig	Overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Appetitløshed, hyperkolesterolæmi
Almindelig	Hypertriglyceridæmi, hyperlipidæmi, hypofosfatæmi, hyperglykæmia
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Søvnløshed, aggression, irritabilitet
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	Dysgeusi
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Hypertension
Almindelig	Lymfødem
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Hoste
Almindelig	Epistaxis, pneumonitis
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Stomatitis <sup>b</sup> , diarré, opkastning
Almindelig	Obstipation, kvalme, abdominalsmerter, flatulens, oral smerte, gastritis
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt <sup>c</sup> , akne
Almindelig	Tør hud, akneiform dermatitis, pruritus, alopeci
Ikke almindelig	Angioødem
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke almindelig	Rabdomyolyse
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Proteinuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Meget almindelig	Amenoré <sup>d</sup> , uregelmæssige menstruationer <sup>d</sup>
Almindelig	Menoragi, ovariecyste, vaginalblødning
Ikke almindelig	Forsinkede menstruationer <sup>d</sup>

<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Pyreksi, træthed
<b>Undersøgelser</b>	
Almindelig	Forhøjet blod-laktatdehydrogenase, forhøjet luteiniserende hormon, nedsat vægt
Ikke almindelig	Forhøjet blodfollikel-stimulerende hormon
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Ikke kendt <sup>e</sup>	<i>Radiation recall syndrome</i> , forstærket stråletoksicitet
<sup>a</sup>	Inklusive <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> pneumoni (PJP, PCP)
<sup>b</sup>	Inklusive (meget almindelig) stomatitis, mundulceration, aftøs ulcus; (almindelig) tungeulceration, læbeulceration og (ikke almindelig) gingivalsmerter, glossitis
<sup>c</sup>	Inklusive (meget almindelig) udslæt, (almindelig) erytematøst udslæt, erytem og (ikke almindelig) generaliseret udslæt, makulopapuløst udslæt, makuløst udslæt
<sup>d</sup>	Hyppigheden er baseret på antallet af kvinder i de samlede data, der var mellem 10 og 55 år, mens de var i behandling
<sup>e</sup>	Bivirkning, der blev identificeret efter markedsføring

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske studier er everolimus blevet forbundet med alvorlige tilfælde af hepatitis B reaktivering, inklusive dødelige tilfælde. Reaktivering af infektion er en forventet reaktion i perioder med immunsuppression.

I kliniske studier og post-marketing spontane rapporter er everolimus blevet forbundet med tilfælde af nyresvigt (inklusive letale tilfælde), proteinuria og stigning i serumkreatinin. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

I kliniske studier er everolimus forbundet med tilfælde af hæmoragi. I sjældne tilfælde er der observeret dødelige tilfælde i forbindelse med onkologiske diagnoser (se pkt. 4.4). Der er ikke rapporteret nogen alvorlige tilfælde af renal hæmoragi i forbindelse med TSC.

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er everolimus blevet associeret med tilfælde af *pneumocystis jirovecii (carinii)* pneumoni (PJP, PCP), hvoraf nogle var med fatal udgang (se pkt 4.4).

Yderligere relevante bivirkninger, observeret i kliniske, onkologiske studier og postmarketing spontane rapporter omfattede hjertesvigt, lungeemboli, dyb venetrombose, nedsat sårheling og hyperglykæmi.

I kliniske forsøg og post-marketing spontane rapporter er angioødem blevet rapporteret både med og uden samtidig behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

I det pivotale fase II-studie, var 22 af de 28 undersøgte SEGA-patienter under 18 år og i det pivotale fase III-studie, var 101 af de 117 undersøgte SEGA-patienter under 18 år. I det pivotale fase III-studie med patienter med TSC og refraktære anfald var 299 ud af de 366 undersøgte patienter under 18 år. Overordnet har type, frekvens og sværhedsgrad af bivirkninger observeret hos børn og unge generelt været de samme som observeret hos voksne med undtagelse af infektioner, som blev rapporteret med en højere hyppighed og alvorlighed, især hos børn under 6 år. I alt havde 49 ud af 137 patienter (36 %) i alderen <6 år grad 3-4 infektioner, sammenlignet med 53 ud af 272 patienter (19 %) i alderen 6 til <18 år og 27 ud af 203 patienter (13 %) i alderen ≥18 år. Ud af 409 patienter i alderen 18 år, som blev behandlet med everolimus, blev der indberettet to dødsfald som følge af infektion.



## Ældre

For de samlede onkologiske bivirkninger var 37 % af patienterne, som blev behandlet med everolimus  $\geq 65$  år. Antallet af onkologiske patienter med en bivirkning, som medførte seponering af everolimus, var højere hos patienter  $\geq 65$  år (20 % *versus* 13 %). De bivirkninger, som hyppigst medførte seponering var pneumonitis (inkl. interstitiel lungesygdom), træthed, dyspnø og stomatitis.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker er meget begrænset. Enkeltdoser på op til 70 mg er blevet givet med acceptabel akut tolerabilitet hos den voksne population.

Det er yderst vigtigt at vurdere blodkoncentrationer af everolimus ved mistanke om overdosering. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering. Everolimus betragtes ikke som værende dialyserbar i relevant omfang (mindre end 10 % blev fjernet inden for 6 timers hæmodialyse).

## Pædiatrisk population

Et begrænset antal pædiatriske patienter er blevet eksponeret for doser på over 10 mg/m<sup>2</sup>/dag. Der blev ikke rapporteret tegn på akut toksicitet i disse tilfælde.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EG02

## Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hæmmer af mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR er en vigtig serin-treonin-kinase, hvis aktivitet vides at være opreguleret i et antal humane cancersygdomme. Everolimus binder til det intracellulære protein FKBP-12 og danner et kompleks, der hæmmer aktiviteten af mTOR kompleks-1 (mTORC1). Hæmning af mTORC1-signaleren griber ind i translation og syntese af proteiner ved at reducere aktiviteten af S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og *eukaryotic elongation factor 4E-binding protein* (4EBP-1), der regulerer proteiner involveret i cellecyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus kan nedsætte niveauer af VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Hos patienter med TSC forøger everolimus VEGF-A og nedsætter VEGF-D-niveauer. Everolimus er en potent hæmmer af vækst og proliferation af tumorceller, endotelceller, fibroblaster og vaskulære glatte muskelceller og har vist at reducere glykolyse i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

To primære regulatorer af mTORC1-signalering er onkogen-suppressorerne tuberin-sclerosis complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Tab af enten TSC1 eller TSC2 forøger koncentrationerne af rheb-GTP, en GTPase af ras-familien, som interagerer med mTORC1-komplekset, så dette aktiveres. mTORC1-aktivering fører til en downstream kinase-signaleringskaskade, inklusive aktivering af S6-kinaserne. Ved TSC syndrom fører inaktiverende mutationer i et af generne TSC1 og TSC2 til dannelse af hamartomer alle steder i kroppen. Foruden patologiske forandringer i hjernevævet (såsom kortikale tubera), som kan medføre kramper, er mTOR-signalvejen også impliceret i patogenesen for epilepsi i forbindelse med TSC. mTOR regulerer proteinsyntesen og flere *downstream*-cellulære funktioner, der kan påvirke neuronexcitabiliteten og epileptogenesen. Overaktivering af mTOR resulterer i neuronal dysplasi, atypisk axonogenese og dannelse af dendritceller, øgede excitatoriske synaptiske strømme, reduceret myelinering og forstyrrelse af den kortikale laminære struktur, hvilket forårsager abnormiteter i den neuronale udvikling og funktion. Prækliniske studier i modeller af mTOR-dysregulering i hjernen viste, at behandling med en mTOR-hæmmer, såsom everolimus, kunne forlænge overlevelsen, undertrykke anfald, forhindre udvikling af nye anfald og forebygge tidlig død. Sammenfattende er everolimus meget aktivt i denne neuronale model af TSC og med fordele, der tilsyneladende kan tilskrives effekten på hæmning af mTORC1. Imidlertid er den nøjagtige virkningsmekanisme bag reduktionen af anfald i forbindelse med TSC ikke fuldt ud belyst.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Fase III-studie med patienter med TSC og refraktære anfald

EXIST-3 (studie CRAD001M2304), et randomiseret, dobbeltblindt fase III-multicenterstudie med 3 arme og parallelle grupper undersøgte Votubia *versus* placebo som supplerende behandling hos TSC-patienter med refraktære partielle anfald. I studiet blev partielle anfald defineret som alle sensoriske anfald, bekræftet i elektroencefalogram (EEG), eller motoriske anfald, hvor primær generalisering ikke tidligere var blevet påvist i EEG. Patienterne var i behandling med 1 til 3 antiepileptika i stabil dosis forud for indtræden i studiet. Studiet bestod af tre faser: en 8 ugers *baseline*-observationsperiode; en 18 ugers dobbeltblind placebokontrolleret hovedbehandlingsfase (bestående af titrering og vedligeholdelsesperiode), en udvidelsesfase på  $\geq 48$  uger hvor alle patienter fik Votubia, og en post-udvidelsesfase på  $\leq 48$  uger hvor alle patienter fik Votubia.

Studiet undersøgte uafhængigt to forskellige primære endepunkter: 1) responsraten defineret som mindst 50 % reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielle anfald i hovedfasens vedligeholdelsesperiode; og 2) procentvis reduktion fra *baseline* i frekvensen af partielle anfald i hovedfasens vedligeholdelsesperiode.

De sekundære endepunkter inkluderede anfaldsfrihed, andel af patienter med  $>25$  % reduktion i anfaldsfrekvens fra *baseline*, fordeling af reduktion fra *baseline* i anfaldsfrekvens ( $\leq -25$  %;  $> -25$  % til  $< 25$  %;  $\geq 25$  % til  $< 50$  %;  $\geq 50$  % til  $< 75$  %;  $\geq 75$  % til  $< 100$  %; 100 %), langsigtet evaluering af anfaldsfrekvens og overordnet livskvalitet.

I alt blev 366 patienter randomiseret i forholdet 1:1,09:1 til Votubia (n=117) med lavt dal-niveau (LT) (3 til 7 nanogram/ml), Votubia (n=130) med højt dal-niveau (HT) (9 til 15 nanogram/ml) eller placebo (n=119). Medianalderen for den samlede population var 10,1 år (2,2-56,3 år; 28,4 %  $< 6$  år; 30,9 % 6 til  $< 12$  år; 22,4 % 12 til  $< 18$  år og 18,3 %  $> 18$  år). Den mediane behandlingsvarighed var 18 uger for alle tre arme i hovedfasen og 90 uger (21 måneder), når både hoved- og udvidelsesfasen tages i betragtning.

Ved *baseline* havde 19,4 % af patienterne fokale anfald med bevaret bevidsthed (sensoriske anfald tidligere bekræftet på EEG eller motoriske anfald), 45,1 % havde fokale anfald med nedsat bevidsthed (overvejende ikke-motoriske anfald), 69,1 % havde fokale motoriske anfald (dvs. fokale motoriske anfald med nedsat bevidsthed og/eller sekundært generaliserede anfald), og 1,6 % havde primært generaliserede anfald (tidligere bekræftet i EEG). Den mediane anfaldsfrekvens ved *baseline* på tværs af behandlingsarmene var 35, 38, og 42 anfald pr. 28 dage for hhv. Votubia LT, Votubia HT og placebogruppen. Størstedelen af patienterne (67 %) havde ikke opnået behandlingskontrol med 5 eller flere antiepileptika forud for studiet, og 41,0 % og 47,8 % af patienterne tog henholdsvis 2 og  $\geq 3$  antiepileptika under studiet. *Baseline*-data indikerede let til moderat mental retardering hos 6- til 18-årige patienter (scorer på 60-70 iht. *Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills* og *Socialization Domain Scores*).

Effektresultaterne for det primære endepunkt er opsummeret i tabel 5.

**Tabel 5**    **EXIST-3 – Responsrate for anfaldsfrekvens (primært endepunkt)**

Statistik	Votubia		Placebo N=119
	LT-målniveau 3-7 nanogram/ ml N=117	HT-målniveau 9-15 nanogram /ml N=130	
<b>Respondenter – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Responsrate 95 % CI <sup>a</sup>	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
<b>Oddsratio (versus placebo)<sup>b</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
95 % CI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-værdi (versus placebo) <sup>c</sup>	0,008	<0,001	
Statistisk signifikant if. Bonferroni-Holm-procedure <sup>d</sup>	Ja	Ja	
Ikke-respondenter – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

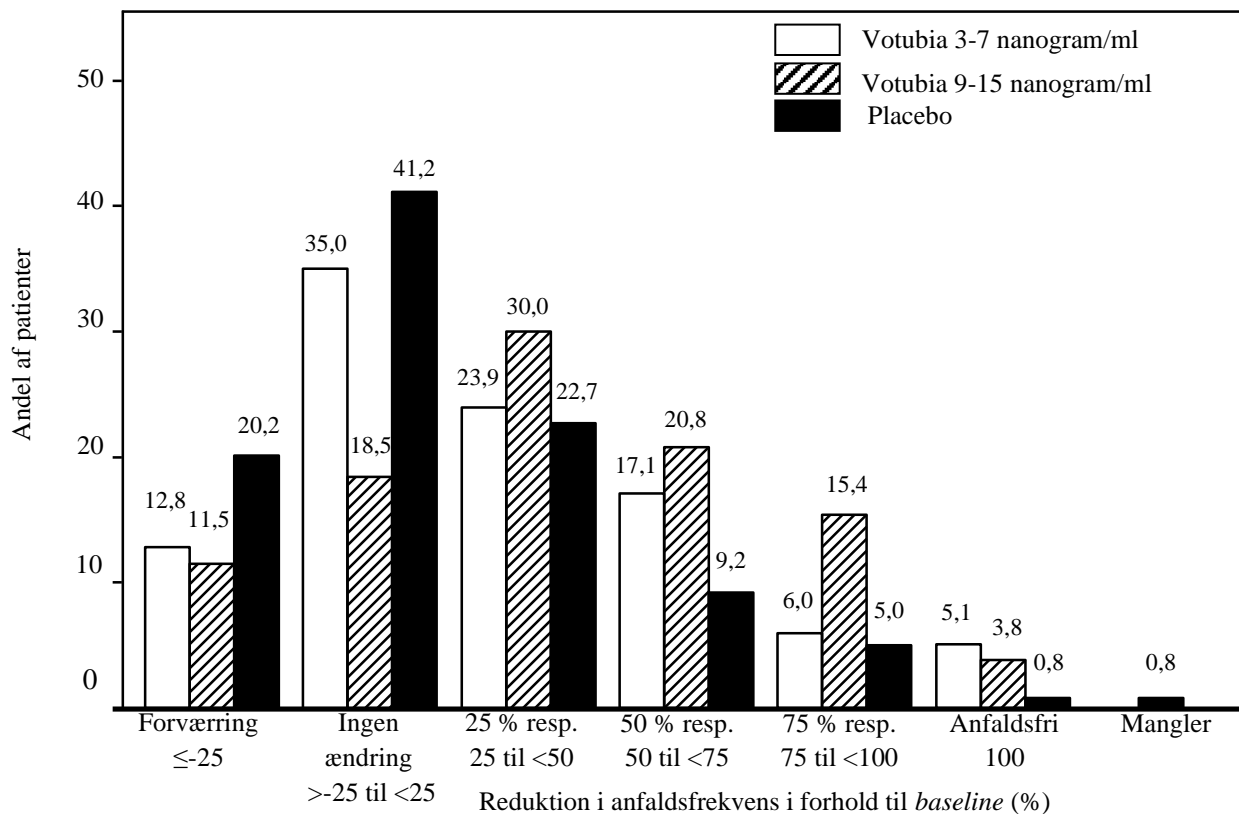
<sup>a</sup> Præcist 95 % CI opnået ved brug af Clopper-Pearson-metoden  
<sup>b</sup> Oddsratio og dens 95 % CI opnået ved brug af logistisk regression stratificeret efter aldersundergruppe. Oddsratio >1 til fordel for everolimus-armen.  
<sup>c</sup> p-værdier udregnet vha. Cochran-Mantel-Haenszel-test stratificeret efter aldersundergruppe  
<sup>d</sup> *Family-wise error rate* på 2,5 % ensidet

Konsistente resultater blev fundet i den understøttende analyse af den mediane procentvise reduktion i anfaldsfrekvens fra *baseline* (andet primært endepunkt): 29,3 % (95 % CI: 18,8; 41,9) i Votubia LT-armen, 39,6 % (95 % CI: 35,0; 48,7) i Votubia HT-armen og 14,9 % (95 % CI: 0,1; 21,7) i placeboarmen. P-værdien for superioritet *versus* placebo var 0,003 (LT-arm) og <0,001 (HT-arm).

Frekvensen for anfaldsfrihed (andelen af patienter, der blev anfaldsfrie under hovedfasens vedligeholdelsesperiode) var 5,1 % (95 % CI: 1,9; 10,8) og 3,8 % (95 % CI: 1,3; 8,7) i hhv. Votubia LT- og HT-armen *versus* 0,8 % (95 % CI: 0,0; 4,6) i placeboarmen.

Der var højere andele af respondenter for alle responskategorier i Votubia LT- og HT-armene i forhold til placeboarmen (figur 1). Desuden oplevede næsten dobbelt så mange patienter i placeboarmen anfaldsforværring i forhold til Votubia LT- og HT-armene.

**Figur 1** EXIST-3 – Fordeling af reduktion i anfaldsfrekvens i forhold til *baseline*



Evalueret på de primære effektendepunkter blev der observeret en homogen og konsistent everolimus-effekt på tværs af alle undergrupper: aldersgrupper (tabel 6), køn, race og etnicitet, anfaldstype, anfaldsfrekvens ved *baseline*, antal og navn på samtidige antiepileptika, og TSC-karakteristika (angiomyolipom, SEGA, status for kortikale tubera). Effekten af everolimus på infantile/epileptiske spasmer og på anfald relateret til Lennox-Gastaut syndrom er ikke undersøgt og er ikke fastlagt for anfald med primær generalisering og hos forsøgspersoner uden kortikale tubera.

**Tabel 6** EXIST-3 – Responsrate for anfaldsfrekvens efter alder

Aldersgruppe	Votubia		Placebo
	LT-målniveau 3-7 nanogram/ml N=117	HT-målniveau 9-15 nanogram/ml N=130	N=119
<b>&lt;6 år</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Responsrate (95 % CI) <sup>a</sup>	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
<b>6 til &lt;12 år</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Responsrate (95 % CI) <sup>a</sup>	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
<b>12 til &lt;18 år</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Responsrate (95 % CI) <sup>a</sup>	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
<b>≥18 år<sup>b</sup></b>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Responsrate (95 % CI) <sup>a</sup>	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

<sup>a</sup> Præcist 95 % CI opnået ved brug af Clopper-Pearson-metoden

<sup>b</sup> Ingen tilgængelige effektdata hos ældre patienter

Ved afslutningen af hovedfasen var den overordnede livskvalitet hos patienter i alderen 2 til <11 år (målt ved gennemsnitlig ændring fra *baseline* i den totale *Quality Of Life score* [totale score] i *Childhood Epilepsy Questionnaire* [QOLCE]) opretholdt i de 2 Votubia-arme såvel som i placeboarmen.

Reduktion i anfaldsfrekvens blev opretholdt under en vedligeholdelsesperiode på omtrent 2 år. Baseret på en sensitivitetanalyse, hvor patienter som seponerede everolimus før tid betragtes som ikke-responder, blev der observeret en responsrate på 38,4 % (95 % CI: 33,4, 43,7) og 44,4 % (95 % CI: 38,2, 50,7) efter henholdsvis 1 og 2 års eksponering af everolimus.

#### Fase III-studie med SEGA-patienter

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-studie med Votubia *versus* placebo blev udført med patienter med SEGA, uanset alder. Patienterne blev randomiseret i en 2:1 ratio til enten Votubia eller tilsvarende placebo. Tilstedeværelse af mindst en SEGA-læsion  $\geq 1,0$  cm for den længste diameter ved MRI (baseret på lokal radiologisk vurdering) var påkrævet for at deltage. Desuden var seriel radiologisk evidens for SEGA-vækst, tilstedeværelse af ny SEGA-læsion  $\geq 1,0$  cm for den længste diameter eller ny eller forværret hydrocephalus påkrævet for at deltage.

Det primære endepunkt for virkning var SEGA-reponsraten, baseret på en uafhængig central radiologisk vurdering. Analysen var stratificeret i forhold til brug af enzyminducerende antiepileptika ved randomiseringen (ja/nej).

De væsentlige sekundære endepunkter i hierarkisk, testet rækkefølge omfattede den absolutte ændring i frekvens af totale anfaldshændelser pr. 24-timer EEG fra *baseline* til uge 24, tid til SEGA-progression, og hudlæsion responsrate.

I alt 117 patienter blev randomiseret, 78 til Votubia og 39 til placebo. De to behandlingsarme var generelt balancerede med hensyn til demografiske og *baseline* sygdoms karakteristika og anti-SEGA terapier i anamnesen. I den totale population var 57,3 % af patienterne mænd og 93,2 % var kaukasere. Medianalderen for den totale population var 9,5 år (aldersinterval for Votubia-armen: 1,0 til 23,9; aldersinterval for placebo-armen: 0,8 til 26,6), 69,2 % af patienterne var 3 til <18 år og 17,1 % var <3 år ved inklusion.

79,5 % af de inkluderede patienter havde bilaterale SEGAs, 42,7 % havde  $\geq 2$  mål-SEGA-læsioner, 25,6 % havde lavere vækst, 9,4 % havde evidens for dyb parenkymal invasion, 6,8 % havde radiografisk evidens for hydrocephalus og 6,8 % havde fået foretaget tidligere SEGA-relateret operation. 94,0 % havde hudlæsioner ved *baseline* og 37,6 % havde renal angiomyolipom-læsioner (mindst et angiomyolipom  $\geq 1$  cm for den længste diameter).

Medianvarigheden af blindet studiebehandling var 9,6 måneder (interval: 5,5 til 18,1) for patienter, der fik Votubia og 8,3 måneder (interval: 3,2 til 18,3) for patienter, der fik placebo.

Resultaterne viste, at Votubia var bedre end placebo for det primære endepunkt for bedste overordnede SEGA-respons ( $p < 0,0001$ ). Responsrater var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) for Votubia-armen sammenlignet med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) for placebo-armen (Tabel 7). Desuden havde alle 8 patienter i Votubia-armen, som havde radiografisk evidens for hydrocephalus, et fald i ventrikulær volumen.

Patienter, som oprindeligt fik placebo, fik lov til at skifte over til everolimus ved SEGA-progression og efter erkendelse af, at behandling med everolimus var overlegen i forhold til placebo. Alle patienter, som fik mindst én dosis everolimus, blev fulgt indtil seponering af lægemidlet eller studieafslutning. Den mediane eksponeringsvarighed for denne gruppe patienter var 204,9 uger (interval 8,1 til 253,7) ved tidspunktet for den endelige analyse. Den bedste samlede SEGA-responsrate var steget til 57,7 % (95 % CI: 47,9; 67,0) ved den endelige analyse.

Ingen patienter krævede kirurgiske indgreb for SEGA under studieforløbet.

**Tabel 7**    **EXIST-1 – SEGA respons**

	Primær analyse <sup>3</sup>			Endelig analyse <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	p-værdi	Votubia N=111
SEGA responsrate <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95 % CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
<b>Bedste overordnede SEGA respons - (%)</b>				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sygdom	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Ikke evaluerbar	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> I henhold til uafhængig central radiologisk gennemgang

<sup>2</sup> SEGA-respons blev bekræftet med en yderligere scanning. Respons var defineret som:  $\geq 50$  % reduktion i summen af SEGA-volumen i forhold til *baseline*, plus ingen utvetydig forværring af ikke-mål-SEGA-læsioner, plus fravær af ny SEGA  $\geq 1$  cm for den længste diameter, plus ingen ny eller forværret hydrocephalus

<sup>3</sup> Primær analyse for dobbeltblindet periode

<sup>4</sup> Endelig analyse inkluderer patienter, som skiftede over fra placebogruppen; median eksponeringsvarighed for everolimus på 204,9 uger

Konsistent behandlingseffekt sås på tværs af alle evaluerede undergrupper (dvs. brug af enzyminducerende antiepileptika i forhold til ingen brug af enzyminducerende antiepileptika, køn og alder) ved den primære analyse.

I løbet af den dobbeltblindede periode var reduktionen af SEGA-volumen tydelig inden for de første 12 ugers behandling med *Votubia*: 29,7 % (22/74) af patienterne havde  $\geq 50$  % reduktion af volumet, og 73,0 % (54/74) havde  $\geq 30$  % reduktion af volumet. Vedvarende reduktion var tydelig ved uge 24; 41,9 % (31/74) af patienterne havde  $\geq 50$  % reduktion, og 78,4 % (58/74) af patienterne havde  $\geq 30$  % reduktion i SEGA-volumen.

I studiepopulationen, som fik everolimus, inklusive patienter, som skiftede over fra placebogruppen (N=111), startede tumorresponsen så tidligt som efter 12 uger på everolimus og var opretholdt på senere tidspunkter. Andelen af patienter, som opnåede mindst 50 % reduktion af SEGA-volumen, var 45,9 % (45/98) og 62,1 % (41/66) ved uge 96 og 192 efter start af everolimus. Tilsvarende var andelen af patienter, som opnåede mindst 30 % reduktion af SEGA-volumen, 71,4 % (70/98) og 77,3 % (51/66) ved uge 96 og 192 efter start af everolimus.

Analysen af det første væsentlige sekundære endepunkt, ændring i anfaldsfrekvens, var ikke entydig; derfor kunne de ikke erklæres formelt statistisk signifikante, selvom der blev observeret positive resultater for de to øvrige sekundære endepunkter (tid til SEGA-progression og hudlæsions-responsrate).

Mediantiden til SEGA-progression, baseret på en central radiologisk gennemgang, blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene. Progression blev kun observeret i placebo-armen (15,4 %;  $p=0,0002$ ). Den estimerede progressionsfrie rate efter 6 måneder var 100 % for *Votubia*-armen og 85,7 % for placebo-armen. Langtidsopfølgning hos patienter, som blev randomiseret til everolimus, og patienter, som blev randomiseret til placebo, og som herefter skiftede over til everolimus, viste varigt respons.

Ved tidspunktet for den primære analyse viste *Votubia* klinisk relevante forbedringer i hudlæsions-respons ( $p=0,0004$ ) med responsrate 41,7 % (95 % CI: 30,2, 53,9) for *Votubia*-armen og 10,5 % (95 % CI: 2,9, 24,8) for placebo-armen. Responset for hudlæsioner steg til 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7) ved den endelige analyse.

### Fase II-studie hos patienter med SEGA

Der er blevet udført et prospektivt, open-label, enkelt-arm fase II-studie (studie CRAD001C2485) til evaluering af Votubias sikkerhed og effekt hos patienter med SEGA. Radiologisk bevis for seriel SEGA-vækst var et af inklusionskriterierne.

Det primære endepunkt var ændring i SEGA-volumen i løbet af den centrale 6 måneder lange behandlingsfase, vurderet ved uafhængig central radiologisk gennemgang. Efter den centrale behandlingsfase kunne patienterne indtræde i en udvidelsesfase, hvor SEGA-volumenet blev bestemt hver 6. måned.

I alt blev 28 patienter behandlet med Votubia; medianalderen var 11 år (fra 3 til 34), 61 % mænd, 86 % kaukasier. Tretten patienter (46 %) havde en sekundær, mindre SEGA, herunder 12 i den kontralaterale ventrikel.

Primært SEGA-volumen var reduceret ved 6. måned sammenlignet med *baseline* ( $p < 0,001$  [se tabel 8]). Ingen af patienterne udviklede nye læsioner, forværring af hydrocephalus eller øget intrakranielt tryk, og ingen havde behov for kirurgisk resektion eller anden terapi mod SEGA.

**Tabel 8 Forandring i primær SEGA-volumen over tid**

SEGA-volumen (cm <sup>3</sup> )	Uafhængig central gennemgang						
	Baseline n=28	Måned 6 n=27	Måned 12 n=26	Måned 24 n=24	Måned 36 n=23	Måned 48 n=24	Måned 60 n=23
<b>Primært tumorvolumen</b>							
Middelværdi	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standard-afvigelse)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Interval	0,49-14,2 3	0,31-7,98	0,29-8,18	0,20-4,63	0,22-6,52	0,18-4,19	0,21-4,39
<b>Reduktion fra baseline</b>							
Middelværdi		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standard-afvigelse)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Interval		0,06-6,25	0,02-6,05	-0,55-9,60	0,15-7,71	0,00-10,9 6	-0,74-9,84
<b>Procentvis reduktion fra baseline, n (%)</b>							
≥50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Ingen ændring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Stigning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Den primære analyses styrke og konsistens blev understøttet af:

- ændringen i primært SEGA-volumen ifølge den lokale investigators vurdering ( $p < 0,001$ ), hvor 75,0 % og 39,3 % af patienterne oplevede reduktioner på henholdsvis  $\geq 30$  % og  $\geq 50$  %
- ændringen i samlet SEGA-volumen ifølge uafhængig central gennemgang ( $p < 0,001$ ) eller den stedlige investigators vurdering ( $p < 0,001$ ).

En enkelt patient opfyldte de foruddefinerede kriterier for behandlingssucces ( $> 75$  % reduktion i SEGA-volumen) og blev midlertidigt taget af forsøgsbehandlingen; ved næste vurdering efter 4,5 måneder sås der imidlertid fornyet SEGA-vækst, og behandlingen blev genoptaget.

Langtidsopfølgning ved en median varighed af 67,8 måneder (interval: 4,7 til 83,2) viste vedvarende effekt.

#### Andre studier

Stomatitis er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med Votubia (se pkt. 4.4 og 4.8). I et post-marketing, enkeltarms-studie med postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft (N=92) blev der administreret topikal behandling med en alkoholfri oral opløsning med dexamethason 0,5 mg/5 ml som mundskyllevæske (4 gange daglig i de første 8 ugers behandling) til patienter ved opstart af behandling med Afinitor (everolimus, 10 mg/daglig) plus exemestan (25 mg/daglig) for at reducere forekomsten og alvorligheden af stomatitis. Forekomsten af stomatitis af grad  $\geq 2$  efter 8 uger var 2,4 % (n=2/85 evaluérbare patienter), hvilket var lavere end tidligere rapporteret. Forekomsten af stomatitis af grad 1 var 18,8 % (n=16/85) og der blev ikke rapporteret tilfælde af stomatitis af grad 3 eller 4. Den samlede sikkerhedsprofil i dette studie var i overensstemmelse med den etablerede sikkerhedsprofil for everolimus til behandling af onkologiske sygdomme og tuberøst sklerosekompleks (TSC) med undtagelse af en let forhøjet forekomst af oral candidiasis, der blev rapporteret hos 2,2 % (2/92) af patienterne.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Votubia i alle undergrupper af den pædiatriske population ved angiomyolipom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemført pædiatriske undersøgelsesprogrammer for Votubia for refraktære anfald associeret med TSC. Dette produktresumé er blevet opdateret til at inkludere studieresultaterne med Votubia i den pædiatriske population (se pkt. 5.2).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Hos patienter med fremskredne massive tumorer blev maksimum-koncentrationer ( $C_{max}$ ) af everolimus nået ved en mediantid på 1 time efter daglig administration af 5 og 10 mg everolimus fastende eller sammen med et let fedtfrit mellemmåltid.  $C_{max}$  er dosisproportional mellem 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hæmmer af Pgp.

### Effekt af fødeindtagelse

Hos raske forsøgspersoner nedsatte måltider med højt fedtindhold eksponeringen for Votubia 10 mg tabletter (målt ved AUC) med 22 % og peak-koncentrationen i blodet  $C_{max}$  med 54 %. Måltider med let fedtindhold nedsatte AUC med 32 % og  $C_{max}$  med 42 %.

Hos raske forsøgspersoner, der tog en enkeltdosis på 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergible tabletter som suspension, reducerede måltider med højt fedtindhold AUC med 11,7 % og peak-koncentrationen i blodet  $C_{max}$  med 59,8 %. Måltider med let fedtindhold reducerede AUC med 29,5 % og  $C_{max}$  med 50,2 %.

Føde havde imidlertid ingen synlig effekt på koncentrations/tidsprofilen efter absorptionsfasen 24 timer post-dosis af de 2 lægemiddelformer.

### Relativ biotilgængelighed/bioækvivalens

I et studie for relativ biotilgængelighed, var  $AUC_{0-inf}$  for 5 x 1 mg everolimus tabletter, når de blev administreret som suspension i vand, ækvivalent med 5 x 1 mg everolimus tabletter, administreret som intakte tabletter og  $C_{max}$  for 5 x 1 mg everolimus tabletter i suspension var 72 % af 5 x 1 mg intakte everolimus tabletter.



I et studie for bioækvivalens, var  $AUC_{0-\infty}$  for den 5 mg dispergible tablet, når den blev administreret som suspension i vand, ækvivalent med 5 x 1 mg intakte everolimus tabletter og  $C_{max}$  for den 5 mg dispergible tablet i suspension var 64 % af 5 x 1 mg intakte everolimus tabletter.

### Fordeling

Blod-plasma-ratio af everolimus, som er koncentrationsafhængig i området 5 til 5.000 nanogram/ml, er 17 % til 73 %. Ca. 20 % af everolimus-koncentrationen i fuldblod er begrænset til plasmaet hos cancerpatienter, der får Votubia 10 mg/dag. Plasmaproteinbindingen er ca. 74 % hos både raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med fremskredne massive tumorer var  $V_d$  191 l for det synlige centrale kompartment og 517 l for det synlige perifere kompartment.

Non-kliniske studier i rotter indikerer:

- Et hurtigt optag af everolimus i hjernen efterfulgt af langsom effluks
- De radioaktive metabolitter af [ $^3H$ ]everolimus passerer ikke blod-hjernebarrieren i væsentlig grad
- En dosisafhængig hjernepenetration af everolimus, hvilket er konsistent med hypotesen om mætning af effluks-pumpen, der er til stede i hjernens kapillære endotelceller
- Samtidig administration af af Pgp-hæmmeren cyclosporin forøger eksponeringen af everolimus i hjernebarken, hvilket er konsistent med hæmningen af Pgp ved blod-hjernebarrieren.

Der findes ingen kliniske data på fordelingen af everolimus i den humane hjerne. Non-kliniske studier i rotter demonstrerede distribution ind i hjernen efter både intravenøs og oral administration.

### Biotransformation

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og Pgp. Efter oral administration er everolimus den væsentligste cirkulerende bestanddel i humant blod. Der er fundet seks hovedmetabolitter af everolimus i humant blod, herunder tre monohydroxylede metabolitter, to hydrolytiske produkter med åbnet ring og et fosfatidylcholin-konjugat af everolimus. Disse metabolitter blev også identificeret hos dyrearter, der blev anvendt i toksicitetsstudier, og udviste en ca. 100 gange lavere aktivitet end everolimus selv. Følgelig menes everolimus at udgøre hovedparten af den overordnede farmakologiske aktivitet.

### Elimination

Middelværdien af CL/F for everolimus efter en daglig dosis på 10 mg var 24,5 l/t hos patienter med fremskredne solide tumorer. Middelværdien af everolimus' eliminations-halveringstid er ca. 30 timer.

Der er ikke udført nogen specifikke ekskretionsstudier for cancerpatienter, men der findes tilgængelige data fra studierne af transplantationspatienter. Efter administration af en enkelt dosis radioaktivt mærket everolimus sammen med ciclosporin genfandt 80 % af radioaktiviteten i fæces, mens 5 % blev udskilt i urinen. Moderstoffet sporede ikke i urinen eller fæces.

### Steady state-farmakokinetik

Efter administration af everolimus til patienter med fremskredne solide tumorer var *steady state*- $AUC_{0-\tau}$  dosisproportional i området 5 til 10 mg daglig dosis. *Steady state* blev opnået inden for 2 uger.  $C_{max}$  er dosisproportional mellem 5 og 10 mg.  $t_{max}$  indtræffer 1 til 2 timer efter dosering. Der var en signifikant korrelation mellem  $AUC_{0-\tau}$  og prædosis-trough-koncentration ved *steady state*.

## Specielle patientgrupper

### Nedsat leverfunktion

Votubias sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik blev vurderet i to enkeltdosisstudier med Votubia tabletter hos 8 og 34 voksne personer med nedsat leverfunktion i forhold til personer med normal leverfunktion.

I det ene studie var gennemsnitlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) to gange større end AUC hos 8 personer med normal leverfunktion.

I det andet studie med 34 personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion, der blev sammenlignet med personer med normal leverfunktion var der 1,6 gange, 3,3 gange og 3,6 gange øget eksponering (dvs.  $AUC_{0-\infty}$ ) for personer med henholdsvis let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Simuleringer af multiple-dosisfarmakokinetik støtter anbefalingerne af dosering til personer med nedsat leverfunktion baseret på deres Child-Pugh status.

Baseret på resultaterne fra de to studier anbefales det at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt 4.2 og 4.4).

### Nedsat nyrefunktion

I en farmakokinetisk populationsanalyse af 170 patienter med fremskredne massive tumorer sås der ingen signifikant effekt af kreatininclearance (25-178 ml/min) på everolimus CL/F. Nedsat nyrefunktion efter transplantation (kreatininclearance 11-107 ml/min) påvirkede ikke everolimus farmakokinetik hos transplantationspatienter.

### Pædiatrisk population

Hos patienter med SEGA, var everolimus  $C_{\min}$  tilnærmelsesvis dosisproportional inden for dosisintervallet 1,35 mg/m<sup>2</sup> to 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

Hos patienter med SEGA var de geometriske middel- $C_{\min}$ -værdier, normaliseret til mg/m<sup>2</sup> dosis, hos patienter i alderen <10 år og 10-18 år henholdsvis 54 % og 40 % lavere end dem, der var observeret hos voksne (>18 år). Dette kan tyde på, at everolimus clearance var højere hos yngre patienter. Begrænsede data hos patienter <3 år (n=13) tyder på, at BSA-normaliseret clearance er ca. dobbelt så høj hos patienter med lav BSA (BSA på 0,556 m<sup>2</sup>) som hos voksne. Det antages derfor, at *steady state* kan opnås tidligere hos patienter <3 år (se pkt. 4.2 for anbefalinger om dosering).

Everolimus' farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter under 1 år. Det er dog rapporteret, at CYP3A4-aktivitet er reduceret ved fødslen og stiger i det første leveår, hvilket kan påvirke clearance hos denne patientpopulation.

En farmakokinetisk populationsanalyse, der inkluderede 111 patienter med SEGA i alderen 1,0 til 27,4 år (inklusive 18 patienter mellem 1 og under 3 år med BSA 0,42 m<sup>2</sup> til 0,74 m<sup>2</sup>) viste, at BSA-normaliseret clearance generelt er højere hos yngre patienter. Simuleringer fra en farmakokinetisk populationsanalysemodel viste, at en startdosis på 7 mg/m<sup>2</sup> var nødvendig for at opnå  $C_{\min}$  inden for intervallet 5 til 15 nanogram/ml hos patienter under 3 år. En højere startdosis på 7 mg/m<sup>2</sup> anbefales derfor til patienter med SEGA mellem 1 og under 3 år (se pkt. 4.2).

Hos patienter med TSC og refraktære anfald, der fik Votubia dispergible tabletter, sås en tendens i retning af lavere  $C_{\min}$  (normaliseret til dosis i mg/m<sup>2</sup>) hos yngre patienter. Median- $C_{\min}$  (normaliseret til dosis i mg/m<sup>2</sup>) var lavere for de yngre aldersgrupper, hvilket indikerer, at clearance af everolimus (normaliseret til kroppens BSA) er højere hos yngre patienter.

Blandt patienter med TSC og refraktære anfald blev Votubia-koncentrationer undersøgt hos 9 patienter i alderen mellem 1 og <2 år. Doser på 6 mg/m<sup>2</sup> (absolut dosis interval 1-5 mg) blev administreret og resulterede i minimale koncentrationer mellem 2 og 10 ng/ml (median på 5 ng/ml; ved totalt >50 målinger). Der foreligger ingen data fra patienter med TSC-anfald i alderen under 1 år.

#### Eldre

I en farmakokinetisk populationsevaluering af cancerpatienter sås der ingen signifikant alderspåvirkning (27-85 år) på oral clearance af everolimus.

#### Etnisk tilhørsforhold

Oral clearance (CL/F) er omtrent den samme hos japanske og kaukasiske patienter med omtrent samme leverfunktion. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er oral clearance (CL/F) i gennemsnit 20 % højere hos transplantationspatienter af negroid afstamning.

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos patienter med TSC og refraktære anfald indikerede en betinget logistisk regressionsanalyse, baseret på hovedfasen i studie CRAD001M2304, med formålet at estimere sandsynligheden for anfaldsrespons *versus Time Normalized (TN)-C<sub>min</sub>*, stratificeret efter aldersundergruppe, at en 2-fold stigning i TN-C<sub>min</sub> var forbundet med en 2,172-fold stigning (95 % CI: 1,339; 3,524) i odds for et anfaldsrespons over det observerede TN-C<sub>min</sub>-interval på 0,97 ng/ml til 16,40 ng/ml. *Baseline*-anfaldsfrekvensen var en væsentlig faktor for anfaldsresponsen (oddsratio 0,978 [95 % CI: 0,959; 0,998]). Udfaldet var i overensstemmelse med resultaterne af en lineær regressionsmodel til at forudsige logaritmen af absolut anfaldsfrekvens i hovedfasens vedligeholdelsesperiode, som indikerer at der ved en 2-fold stigning i TN-C<sub>min</sub> var en statistisk signifikant reduktion på 28 % (95 % CI: 12 %, 42 %) i den absolutte anfaldsfrekvens. *Baseline*-anfaldsfrekvens og TN-C<sub>min</sub> var begge væsentlige faktorer ( $\alpha=0,05$ ) til at forudsige den absolutte anfaldsfrekvens i den lineære regressionsmodel.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Everolimus' non-kliniske sikkerhedsprofil er vurderet hos mus, rotter, minigrise, aber og kaniner. De store målorganer var reproduktionsorganer hos begge køn (tubulær testikeldegeneration, reduceret mængde sædvæske i bitestikel og uterin atrofi) hos flere arter; og lunger (stigning i alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolation af eksokrine celler i henholdsvis aber og minigrise samt degenerering af øceller i aber), og øjne (uklarheder ved lentikulære anteriore suturlinier) hos rotter alene. Der sås mindre nyreforandringer hos rotter (forværring af aldersrelateret lipofuscin i det tubulære epitel) og mus (forværring af baggrundslæsioner). Der var ingen tegn på nyretoksicitet hos aber og minigrise.

Everolimus syntes spontant at forværre baggrundssygdomme (kronisk myokarditis hos rotter, Cocksackie virusinfektion i plasma og hjerte hos aber, coccidial infestation i mave-tarmkanalen hos minigrise, hudlæsioner hos mus og aber). Disse resultater blev generelt observeret ved systemiske eksponeringsniveauer inden for det terapeutiske eksponeringsområde eller derover, bortset fra resultaterne hos rotter, som forekom under den terapeutiske eksponering på grund af høj vævsdistribution.

I et fertilitetsstudie med hanrotter påvirkedes testikelmorfologien ved 0,5 mg/kg og derover, og sædcellemotilitet, antal sædceller og plasmatestosteronniveau faldt ved 5 mg/kg, hvilket er inden for det terapeutiske eksponeringsområde og medførte et fald i fertilitet hos hanrotterne. Der var tegn på reversibilitet.

I et reproduktionsdyrestudie påvirkedes fertiliteten hos hunnerne ikke. Orale doser af everolimus på  $\geq 0,1$  mg/kg (ca. 4 % af AUC<sub>0-24h</sub> hos patienter, der fik en dosis på 10 mg daglig) til hunrotter, resulterede dog i en stigning i præ-implantationstab.

Everolimus passerede placenta og var toksisk for fostret. Hos rotter forårsagede everolimus embryo/føtotoksicitet ved systemisk eksponering under det terapeutiske område. Dette manifesterede sig som mortalitet og reduceret føtalvægt. Forekomsten af skeletale variationer og deformationer (fx ribbensspaltning) var forøget ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner viste embryotoksiciteten sig ved øgning i sene resorptioner.

I toksicitetsstudier med unge rotter omfattede den systemiske toksicitet nedsat legemsvægtstigning og fødeindtag samt forsinket opnåelse af visse udviklingsmæssige milepæle, med fuld eller delvis bedring efter afbrydelse af doseringen. Muligvis med undtagelse af det rotte-specifikke linsefund (hvor unge dyr syntes at være mere modtagelige) synes der ikke at være signifikant forskel mellem unge og voksne dyrs følsomhed over for bivirkningerne ved everolimus. Toksicitetsstudier med unge aber viste ingen relevant toksicitet.

Genotoksicitetsstudier dækkende relevante genotoksicitets-endepunkter viste ingen tegn på klastogen eller mutagen aktivitet. Administration af everolimus i op til 2 år viste intet onkogenet potentiale hos mus og rotter op til højeste dosis, svarende til henholdsvis 4,3 og 0,2 gange den estimerede kliniske eksponering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Butylhydroxytoluen (E321)  
Magnesiumstearat  
Lactosemonohydrat  
Hypromellose  
Crospovidon type A  
Mannitol  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Silica, kolloid vandfri

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Votubia dispergible tabletter 1 mg

2 år.

Votubia dispergible tabletter 2 mg

3 år.

Votubia dispergible tabletter 3 mg

3 år.

## Votubia dispergible tabletter 5 mg

3 år.

For en klargjort suspension er der påvist en stabilitet på 30 minutter, når der anvendes en oral sprøjte, eller 60 minutter, når der anvendes et lille glas. Suspensionen skal administreres straks efter klargøring. Hvis suspensionen ikke administreres indenfor 30 minutter efter klargøring, når der anvendes en oral sprøjte, eller 60 minutter når der anvendes et lille glas, skal den kasseres og en ny suspension skal klargøres

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforeret enkeltdosis aluminium/polyamid/aluminium/PVC-blister indeholdende 10 x 1 dispergible tabletter.

#### Votubia dispergible tabletter 1 mg

Pakning indeholdende 30 x 1 dispergible tabletter.

#### Votubia dispergible tabletter 2 mg

Pakninger indeholdende 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 dispergible tabletter.

#### Votubia dispergible tabletter 3 mg

Pakninger indeholdende 30 x 1 eller 100 x 1 dispergible tabletter.

#### Votubia dispergible tabletter 5 mg

Pakninger indeholdende 30 x 1 eller 100 x 1 dispergible tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Instruktioner for anvendelse og håndtering

##### *Brug af oral sprøjte*

Den ordinerede dosis af *Votubia* dispergible tabletter lægges i en 10 ml doseringsprøjte med inddelinger á 1 ml. Indholdet pr. sprøjte må ikke overstige i alt 10 mg og maksimalt 5 dispergible tabletter. Hvis der kræves en højere dosis eller antal af tabletter, skal der klargøres en ekstra sprøjte. De dispergible tabletter må ikke knækkes eller knuses. Ca. 5 ml vand og 4 ml luft trækkes ind i sprøjten. Den fyldte sprøjte placeres i en beholder (med spidsen opad) i 3 minutter indtil *Votubia* dispergible tabletter er i suspension. Sprøjten vendes forsigtigt op og ned 5 gange lige inden administration. Efter administration af den klargjorte suspension, trækkes ca. 5 ml vand og 4 ml luft ind i den samme sprøjte og indholdet skvulpes rundt for at opløse de resterende partikler. Hele indholdet af sprøjten administreres.

### Brug af et lille glas

Den ordinerede dosis af Votubia dispergible tabletter lægges i et lille glas (med en størrelse på højst 100 ml), der indeholder ca. 25 ml vand. Indholdet pr. glas må ikke overstige i alt 10 mg og maksimalt 5 dispergible tabletter. Hvis der kræves en højere dosis eller antal af tabletter, skal der klargøres et ekstra glas. De dispergible tabletter må ikke knækkes eller knuses. Regn med, at der går mindst tre minutter, før suspensionen dannes. Indholdet omrøres forsigtigt med en ske lige inden administration. Efter administration af den klargjorte suspension tilføjes 25 ml vand og med den samme ske omrøres for at opløse de resterende partikler. Hele indholdet af glasset administreres.

En komplet og illustreret instruktion for brug er tilgængelig bagerst i indlægssedlen ”Instruktioner for anvendelse”.

### Vigtig information til omsorgspersoner

Det vides ikke i hvor høj grad everolimus absorberes gennem topikal eksponering. Derfor bør omsorgspersoner undgå kontakt med suspensionen. Hænder skal vaskes grundigt før og efter klargøring af suspensionen.

### Destruktion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Votubia dispergible tabletter 1 mg

EU/1/11/710/016

### Votubia dispergible tabletter 2 mg

EU/1/11/710/009-011

### Votubia dispergible tabletter 3 mg

EU/1/11/710/012-013

### Votubia dispergible tabletter 5 mg

EU/1/11/710/014-015

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 02 september 2011

Dato for seneste fornyelse: 23 juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia tabletter 2,5 mg  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

10 x 1 tabletter  
30 x 1 tabletter  
100 x 1 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Votubia 2,5 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia tabletter 2,5 mg  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia tabletter 5 mg  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDS (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

30 x 1 tabletter  
100 x 1 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Votubia 5 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia tabletter 5 mg  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia tabletter 10 mg  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDS (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablet

10 x 1 tabletter  
30 x 1 tabletter  
100 x 1 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Votubia 10 mg tabletter

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia tabletter 10 mg  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 1 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver dispergibel tablet indeholder 1 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergibel tablet

30 x 1 dispergible tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Tabletterne skal opslæmmes i vand inden administration.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/710/016                      30 x 1 dispergible tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Votubia 1 mg dispergible tabletter forkortet [disp.tabl.] accepteres, hvis det kræves af tekniske årsager

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 1 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 2 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver dispergibel tablet indeholder 2 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergibel tablet

10 x 1 dispergible tabletter  
30 x 1 dispergible tabletter  
100 x 1 dispergible tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Tabletterne skal opslæmmes i vand inden administration.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/710/009	10 x 1 dispergible tabletter
EU/1/11/710/010	30 x 1 dispergible tabletter
EU/1/11/710/011	100 x 1 dispergible tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Votubia 2 mg dispergible tabletter forkortet [disp.tabl.] accepteres, hvis det kræves af tekniske årsager

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 2 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 3 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver dispergibel tablet indeholder 3 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergibel tablet

30 x 1 dispergible tabletter  
100 x 1 dispergible tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Tabletterne skal opslæmmes i vand inden administration.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/710/012	30 x 1 dispergible tabletter
EU/1/11/710/013	100 x 1 dispergible tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Votubia 3 mg dispergible tabletter forkortet [disp.tabl.] accepteres, hvis det kræves af tekniske årsager

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 3 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 5 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver dispergibel tablet indeholder 5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Dispergibel tablet

30 x 1 dispergible tabletter  
100 x 1 dispergible tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Tabletterne skal opslæmmes i vand inden administration.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/710/014	30 x 1 dispergible tabletter
EU/1/11/710/015	100 x 1 dispergible tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Votubia 5 mg dispergible tabletter forkortet [disp.tabl.] accepteres, hvis det kræves af tekniske årsager

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Votubia 5 mg dispergible tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Votubia 2,5 mg tabletter**

**Votubia 5 mg tabletter**

**Votubia 10 mg tabletter**

everolimus

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret **Votubia** til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage **Votubia**
3. Sådan skal du tage **Votubia**
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

**Votubia** er en medicin mod kræft, som kan forhindre visse celler i kroppen i at vokse. Det indeholder et aktivt stof, der hedder everolimus, som kan mindske størrelsen af nyresvulster, kaldet renale angiomyolipomer, og hjernesvulster, kaldet subependymale kæmpecelle-astrocytomer (SEGA). Disse tumorer er forårsaget af en genetisk lidelse, der kaldes tuberøst sclerose-kompleks (TSC).

**Votubia** tabletter anvendes til at behandle:

- voksne med TSC og renalt angiomyolipom, som ikke kræver umiddelbart indgreb.
- SEGA forbundet med TSC hos voksne og børn, hvor operation ikke er hensigtsmæssig.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage **Votubia****

Hvis du behandles for TSC med angiomyolipom i nyrerne, ordineres **Votubia** kun til dig af en læge med erfaring i behandling af patienter med TSC.

Hvis du behandles for SEGA forbundet med TSC, ordineres **Votubia** kun af en læge, der har erfaring i behandling af patienter med SEGA, og som har adgang til blodprøveanalyser, som kan måle, hvor meget **Votubia** du har i blodet.

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel. Spørg din læge, hvis du vil vide mere om **Votubia**, og hvorfor du har fået det ordineret.

## Tag ikke Votubia

- **hvis du er allergisk** over for everolimus, beslægtede stoffer som fx sirolimus eller temsirolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Votubia (angivet i afsnit 6).
- Hvis du har haft allergiske reaktioner før, skal du bede lægen om vejledning.

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen, før du tager Votubia:

- hvis du har nogle problemer med din lever, eller hvis du nogensinde har haft en sygdom, som kan have påvirket din lever. Hvis det er tilfældet, kan det være, at din læge skal ordinere en anden Votubia-dosis eller stoppe behandling, enten i en kort periode eller permanent.
- hvis du har sukkersyge (højt blodsukker). Votubia kan øge mængden af sukker i blodet og forværre sukkersyge. Dette kan resultere i behov for behandling med insulin og/eller orale midler til behandling af sukkersyge. Fortæl det til din læge, hvis du oplever usædvanlig tørst eller øget hyppighed af vandladning.
- hvis du skal vaccineres, mens du tager Votubia, da vaccinationen kan være mindre effektiv. For børn med SEGA, er det vigtigt at tale med lægen om børnevaccinationsprogrammet, inden behandling med Votubia.
- hvis du har forhøjet kolesteroltal. Votubia kan øge mængden af kolesterol og/eller andre fedtstoffer i blodet.
- hvis du for nylig har fået foretaget en større operation, eller hvis du stadig har et sår, der ikke er helet efter operationen. Votubia kan øge risikoen for problemer med sårheling.
- hvis du har en infektion. Det kan være nødvendigt at behandle din infektion, før du begynder at tage Votubia.
- hvis du før har haft hepatitis B, da hepatitis B kan opstå igen under behandling med Votubia (se afsnit 4, "Bivirkninger").
- hvis du har fået eller skal til at få strålebehandling.

Votubia kan også:

- forårsage mundsår (orale ulcerationer).
- svække dit immunforsvar. Du kan derfor risikere at få en infektion, mens du tager Votubia. Hvis du har feber eller andre symptomer på en infektion, bør du konsultere din læge. Nogle infektioner kan være alvorlige og få dødlige følger hos voksne og børn.
- påvirke din nyrefunktion. Derfor vil din læge tjekke din nyrefunktion, mens du tager Votubia.
- forårsage åndenød, hoste og feber (se afsnit 4 "Bivirkninger").
- forårsage komplikationer af strålebehandling. Der er observeret svære reaktioner på strålebehandling (som fx åndenød, kvalme, diarré, hududslæt og ømhed i mund, gummer og hals), herunder tilfælde med dødelig udgang, hos nogle patienter, som tog everolimus på samme tidspunkt, som de fik strålebehandling eller som tog everolimus kort tid efter, at de havde fået strålebehandling. Der er desuden rapporteret såkaldt *radiation recall syndrome* (omfatter hudrødme eller betændelse i lungerne på det sted, hvor foregående strålebehandling er blevet givet) hos patienter, der tidligere har fået strålebehandling. Fortæl din læge, hvis du planlægger at få strålebehandling i den nærmeste fremtid, eller hvis du tidligere har fået strålebehandling.

**Fortæl det straks til din læge**, hvis du oplever nogen af disse symptomer.

Du vil få taget blodprøver før og regelmæssigt i løbet af behandlingen. Det sker for at kontrollere antallet af blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) i din krop for at se, om Votubia har en uønsket virkning på disse celler. Der vil også blive taget blodprøver for at kontrollere din nyrefunktion (måling af kreatinin, blod-urea-nitrogen eller urinprotein) og leverfunktion (aminotransferase-tal) samt dit blodsukker og lipidtal, fordi disse tal også kan påvirkes af Votubia.

Hvis du får Votubia til behandling af SEGA forbundet med TSC, er regelmæssige blodprøver også nødvendige for at måle, hvor meget Votubia du har i blodet, da det kan hjælpe din læge med at afgøre, hvor meget Votubia du skal tage.

## **Børn og unge**

Votubia kan bruges til børn og unge med SEGA forbundet med TSC.

Votubia må ikke bruges til børn og unge med TSC, som har angiomyolipom i nyrerne, men ikke SEGA, da det ikke er blevet undersøgt hos denne patientgruppe.

## **Brug af anden medicin sammen med Votubia**

Votubia kan påvirke virkningen af anden medicin. Hvis du tager anden medicin samtidig med Votubia, skal din læge måske ændre dosis af Votubia eller den anden medicin.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin..

Følgende lægemiddelstoffer kan øge risikoen for bivirkninger med Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol eller fluconazol og andre lægemidler til behandling af svampeinfektioner.
- clarithromycin, telithromycin eller erythromycin, antibiotika, der bruges til behandling af bakterieinfektioner.
- ritonavir og andre lægemidler, der bruges til behandling af HIV-infektion/AIDS.
- verapamil eller diltiazem, der bruges til behandling af hjertelidelser eller for højt blodtryk.
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til at regulere din hjerterytme.
- ciclosporin, et lægemiddel, der bruges til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede organer.
- imatinib, der bruges til at hæmme væksten af unormale celler.
- angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere (som fx ramipril), som bruges til at behandle for højt blodtryk eller andre hjerte-kar-problemer.
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Følgende lægemiddelstoffer kan nedsætte virkningen af Votubia:

- rifampicin, som bruges til behandling af tuberkulose (TB).
- efavirenz eller nevirapin, der bruges til behandling af HIV-infektion/AIDS.
- perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression og andre tilstande.
- dexamethason, et kortikosteroid, som bruges til behandling af en række tilstande, blandt andet betændelse og problemer med immunforsvaret.
- phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital og andre lægemidler mod epilepsi, som bruges til at standse krampeanfald.

Alle de typer medicin, som er anført ovenfor, skal undgås under din behandling med Votubia. Hvis du tager en eller flere af dem, vil din læge måske ændre din behandling til en anden medicin eller ændre din dosis af Votubia.

Hvis du tager medicin mod krampeanfald, kan ændring af din dosis af den pågældende medicin (forøgelse eller nedsættelse) gøre det nødvendigt at ændre din Votubia-dosis. Din læge vil afgøre dette. Hvis dosis af din medicin mod krampeanfald ændres, skal du informere din læge.

## **Brug af Votubia sammen med mad og drikke**

Undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Votubia. Det kan muligvis øge mængden af Votubia i blodet til et skadeligt niveau.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

### Graviditet

Votubia kan skade dit ufødte barn og frarådes under graviditet. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, eller tror du kan være gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge meget sikker prævention under behandlingen og op til 8 uger efter endt behandling. Hvis du på trods af denne forholdsregel tror, du kan være blevet gravid, skal du spørge din læge til råds, **før** du tager mere Votubia.

### Amning

Votubia kan skade et barn, der ammes. Du må ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter den sidste dosis af Votubia. Fortæl det til lægen, hvis du ammer.

### Frugtbarhed

Votubia kan påvirke den mandlige og kvindelige frugtbarhed. Tal med din læge, hvis du ønsker at få børn.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig usædvanlig træt (træthed er en almindelig bivirkning), skal du være ekstra forsigtig med at køre eller betjene maskiner.

## **Votubia indeholder lactose**

Votubia indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Votubia**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Votubia fås som både tabletter og dispergible tabletter. Tag konsekvent kun enten tabletter eller dispergible tabletter, aldrig en kombination af begge. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteketspersonalet.

### **Hvor meget Votubia du skal tage**

Hvis du får Votubia til behandling af TSC med angiomyolipom i nyrerne, er den normale, daglige dosis 10 mg.

En større eller mindre dosis kan anbefales af lægen ud fra dine individuelle behandlingsbehov, f.eks. hvis du har leverproblemer, eller hvis du tager visse andre lægemidler foruden Votubia.

Hvis du får Votubia til behandling af TSC med SEGA, vil din læge afgøre, hvilken dosis Votubia du skal tage ud fra:

- din alder
- din kropsstørrelse
- hvor sund, din lever er
- anden medicin, du tager

Du vil få taget blodprøver under behandlingen med Votubia. Dette gøres for at måle, hvor meget Votubia du har i blodet, og for at finde den bedste daglige dosis til dig.

Hvis du får visse bivirkninger (se afsnit 4), mens du tager Votubia, kan det være, at din læge vil nedsætte dosis eller stoppe behandlingen enten i en kort periode eller permanent.

### **Sådan skal du tage dette lægemiddel**

- Tag Votubia tabletter en gang om dagen
- Tag dem på samme tidspunkt hver dag
- Du kan tage dem enten sammen med eller uden mad, men du skal gøre det på samme måde hver dag.

Synk tabletterne hele med et glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses. Hvis du tager Votubia tabletter for behandling af TSC med SEGA og hvis du ikke kan synke tabletterne, kan du røre dem op i et glas vand:

- Læg det anviste antal tabletter i et glas vand (ca. 30 ml).
- Rør forsigtigt i glassets indhold, indtil tabletterne går i stykker (ca. 7 minutter), og drik så indholdet straks.
- Fyld igen glasset med samme mængde vand (ca. 30 ml), omrør forsigtigt det resterende indhold og drik det hele for at være sikker på, at du får hele din dosis Votubia tabletter.
- Hvis nødvendigt, drik yderligere vand for at rense din mund for eventuelle rester.

### **Særlig information til omsorgspersoner**

Omsorgspersoner bør undgå kontakt med Votubia-suspensionen. Vask hænderne grundigt både før og efter klargøring af suspensionen.

### **Hvis du har taget for meget Votubia**

- Hvis du har taget for mange Votubia-tabletter, eller hvis andre ved et uheld har taget dine tabletter, skal du straks tage til lægen eller på hospitalet. Hurtig behandling kan være nødvendig.
- Tag pakning og indlægsseddel med, så lægen ved, hvad der er blevet taget.

### **Hvis du har glemt at tage Votubia**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage din næste dosis efter planen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte tabletter.

### **Hvis du holder op med at tage Votubia**

Hold ikke op med at tage Votubia tabletter, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Votubia og søg straks læge, hvis du eller dit barn oplever nogen af følgende tegn på en allergisk reaktion:

- vejtræknings- eller synkebesvær
- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller halsen (tegn på angioødem)
- stærk hudkløe med et rødt udslæt eller hævede knopper

## **Alvorlige bivirkninger ved Votubia kan omfatte:**

### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret (tegn på inflammation i lungen på grund af infektion, også kendt som lungebetændelse)

### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Hævelse, tyngdefornemmelse eller stivhed, smerte, begrænset bevægelighed af kropsdele (kan forekomme hvilket som helst sted i kroppen og kan være tegn på en unormal væskeophobning i bløddelene pga. blokade i lymfesystemet, også kaldet lymfødem)
- Udslæt, kløe, nældefeber, vejrtræknings- eller synkebesvær, svimmelhed (tegn på en alvorlig allergisk reaktion, også kendt som overfølsomhed)
- Feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret (tegn på inflammation i lungen på grund af infektion, også kaldet lungebetændelse)

### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Udslæt med små væskefyldte blærer, der fremkommer på rød hud (tegn på en virusinfektion, som muligvis kan være alvorlig, også kendt som herpes zoster)
- Feber, kuldegysninger, hurtig vejrtrækning og hjertebanken, udslæt og muligvis føle sig konfus og desorienteret (tegn på alvorlig infektion, også kendt som blodforgiftning)

**Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse alvorlige bivirkninger, da det kan have livstruende konsekvenser.**

## **Andre bivirkninger ved Votubia kan omfatte:**

### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Infektioner i de øvre luftveje
- Ondt i halsen og løbende næse (forkølelse)
- Hovedpine, tryk i øjet, næsen eller kinderne (tegn på betændelse i bihulerne og næsepassagen, også kendt som bihulebetændelse)
- Urinvejsinfektion
- Højt niveau af lipider (fedtstoffer) i blodet (hyperkolesterolæmi)
- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Hoste
- Mundsår
- Diarré
- Opkastning
- Akne
- Hududslæt
- Træthed
- Feber
- Menstruationsforstyrrelser, såsom manglende menstruationer (amenorré) eller uregelmæssige menstruationer
- Ondt i halsen (halsbetændelse)
- Hovedpine, svimmelhed, tegn på forhøjet blodtryk (hypertension)

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Mellemebetændelse
- Hævet, blødende tandkød (tegn på tandkødsbetændelse, også kendt som gingivitis)
- Hudbetændelse (cellulitis)
- Højt niveau af lipider (fedtstoffer) i blodet (hyperlipidæmi, forhøjede triglycerider)
- Lavt niveau af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- Højt niveau af sukker i blodet (hyperglykæmi)
- Træthed, stakåndethed, svimmelhed, bleg hud (tegn på et lavt niveau af røde blodlegmer også kendt som anæmi)
- Feber, ondt i halsen eller mundsår pga. infektioner (tegn på et lavt niveau af hvide blodlegmer, også kendt som leukopeni, lymfopeni, neutropeni)
- Spontan blødning eller blå mærker (tegn på lavt niveau af blodplader, også kendt som trombocytopeni)
- Mundsmerter
- Næseblod (epistaxis)
- Kvalme
- Mavesmerter
- Stærke eventuelt skarpe smerter i den nedre del af maven og bækkenet med uregelmæssige menstruationer (ovariocyster)
- Store mængder luft i maven (flatulens)
- Forstoppelse
- Mavesmerter, kvalme, opkastning, diaré, hævet og oppustet mave (tegn på betændelse i maveslimhinden, også kendt som gastritis eller viral gastroenteritis)
- Tør hud, kløe (pruritus)
- En betændelsestilstand i huden, karakteriseret ved rødme, kløe, sivende, væskefyldte cyster, der bliver skællede, danner skorpe eller bliver hårde (dermatitis akneiform)
- Hårtab (alopeci)
- Protein i urinen
- Menstruationsforstyrrelser, såsom kraftig menstruation (menorragi) eller vaginal blødning
- Søvnløshed
- Irritabilitet
- Aggressiv adfærd
- Forhøjet niveau i blodet af et enzym, der kaldes laktatdehydrogenase, som giver oplysninger om tilstanden i visse organer
- Højt niveau af det hormon, der sætter ægløsning i gang (forhøjet luteiniserende hormon)
- Vægttab

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Muskelkramper, feber, rødbrun urin, som kan være symptomer på en muskelsygdom (rabdomyolyse)
- Høste med slim, smerter i brystet, feber (tegn på betændelse i luftvejene, også kendt som viral bronkitis)
- Ændret smagssans
- Menstruationsforstyrrelser, såsom længere intervaller mellem menstruationerne
- Forhøjet niveau af kvindeligt forplantningshormon (follikelstimulerende hormon)

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

- Reaktion på det sted, hvor der tidligere blev givet strålebehandling (fx hudrødme eller betændelsestilstand i lungerne (såkaldt *radiation recall syndrome*)
- Forværring af bivirkninger ved strålebehandling

**Fortæl det til din læge og/eller apotekspersonalet, hvis disse bivirkninger bliver alvorlige. De fleste bivirkninger er lette til moderate og vil normalt forsvinde, hvis din behandling afbrydes i et par dage.**



Følgende bivirkninger er rapporteret hos patienter, der tager everolimus til behandling af andre sygdomme end TSC:

- Nyresygdomme: ændret vandladningshyppighed eller manglende vandladning kan være symptomer på nyresvigt og er observeret hos visse patienter, der får everolimus. Andre symptomer kan omfatte ændret nyrefunktionstest (stigning i kreatinin)
- Symptomer på hjertesvigt såsom åndenød, vejrtrækningsbesvær, når du ligger ned, hævelse af fødder eller ben
- Blokering eller obstruktion af et blodkar (vene) i benet (dyb venetrombose). Symptomer kan omfatte hævelse og/eller smerte i et af benene, ofte i læggen, rødme eller varm hud i det berørte område
- Problemer med sårheling
- Højt niveau af sukker i blodet (hyperglykæmi)

Reaktivering af hepatitis B er blevet set hos nogle patienter, der tager everolimus. Fortæl det til din læge, hvis du oplever symptomer på hepatitis B under behandling med everolimus. De første symptomer kan omfatte feber, hududslæt, ledsmerter og betændelse. Andre symptomer kan omfatte træthed, nedsat appetit, kvalme, gulsot (gullig hud) og smerter i den øverste højre del af maven. Lys afføring og mørk urin kan også være tegn på hepatitis.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteketspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
- Åbn først blisterpakningen lige inden, du tager Votubia tabletter.
- Brug ikke lægemidlet, hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Votubia indeholder:**

- Aktivt stof: everolimus.  
Hver Votubia 2,5 mg tablet indeholder 2,5 mg everolimus.  
Hver Votubia 5 mg tablet indeholder 5 mg everolimus.  
Hver Votubia 10 mg tablet indeholder 10 mg everolimus.
- Øvrige indholdsstoffer: butyleret hydroxytoluen (E 321), magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, crospovidon type A og vandfri lactose (se afsnit 2 ”Votubia indeholder lactose”).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Votubia 2,5 mg tabletter er hvide til svagt gullige, aflange tabletter. De er præget med "LCL" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 5 mg tabletter er hvide til svagt gullige, aflange tabletter. De er præget med "5" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 10 mg tabletter er hvide til svagt gullige, aflange tabletter. De er præget med "UHE" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 2,5 mg tabletter fås i pakninger, der indeholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterkort med hver 10 x 1 tabletter.

Votubia 5 mg tabletter fås i pakninger, der indeholder 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterkort med hver 10 x 1 tabletter.

Votubia 10 mg tabletter fås i pakninger, der indeholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforerede enkelt dosis blisterkort med hver 10 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

**Votubia 1 mg dispergible tabletter**

**Votubia 2 mg dispergible tabletter**

**Votubia 3 mg dispergible tabletter**

**Votubia 5 mg dispergible tabletter**

everolimus

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret **Votubia** til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage **Votubia**
3. Sådan skal du tage **Votubia**
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

**Votubia** dispergible tabletter indeholder det aktive stof everolimus. Det anvendes til behandling af børn fra alderen 2 år og opefter og voksne med en genetisk sygdom, der kaldes tuberøst sklerosekompleks (TSC), og partielle anfald med eller uden sekundær generalisering (epilepsi), som ikke kan kontrolleres med anden epileptisk medicin. Partielle anfald påvirker i begyndelsen kun den ene side af hjernen, men kan sprede sig til større områder i begge hjernehalvdele (dette kaldes sekundær generalisering). **Votubia** dispergible tabletter skal tages sammen med anden medicin mod epilepsi.

**Votubia** er også en medicin mod kræft, som kan forhindre visse celler i kroppen i at vokse. Det kan mindske størrelsen af hjernesvulster, kaldet subependymale kæmpecelle-astrocytomer (SEGA), som ligeledes er forårsaget af TSC.

**Votubia** dispergible tabletter anvendes til at behandle SEGA forbundet med TSC hos voksne og børn, hvor operation ikke er hensigtsmæssig.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage **Votubia****

**Votubia** ordineres kun af en læge, der har erfaring i behandling af patienter med TSC og SEGA eller epileptiske anfald, og som har adgang til blodprøveanalyser, som kan måle, hvor meget **Votubia** du har i blodet.

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel. Spørg din læge, hvis du vil vide mere om **Votubia**, og hvorfor du har fået det ordineret.

## Tag ikke Votubia

- **hvis du er allergisk** over for everolimus, beslægtede stoffer som fx sirolimus eller temsirolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Votubia (angivet i afsnit 6).  
Hvis du har haft allergiske reaktioner før, skal du bede lægen om vejledning.

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen, før du tager Votubia:

- hvis du har nogle problemer med din lever, eller hvis du nogensinde har haft en sygdom, som kan have påvirket din lever. Hvis det er tilfældet, kan det være, at din læge skal ordinere en anden Votubia-dosis eller stoppe behandling, enten i en kort periode eller permanent.
- hvis du har sukkersyge (højt blodsukker). Votubia kan øge mængden af sukker i blodet og forværre sukkersyge. Dette kan resultere i behov for behandling med insulin og/eller orale midler til behandling af sukkersyge. Fortæl det til din læge, hvis du oplever usædvanlig tørst eller øget hyppighed af vandladning.
- hvis du skal vaccineres, mens du tager Votubia, da vaccinationen kan være mindre effektiv. For børn med TSC og SEGA eller epileptiske anfald, er det vigtigt at tale med lægen om børnevaccinationsprogrammet, inden behandling med Votubia.
- hvis du har forhøjet kolesteroltal. Votubia kan øge mængden af kolesterol og/eller andre fedtstoffer i blodet.
- hvis du for nylig har fået foretaget en større operation, eller hvis du stadig har et sår, der ikke er helet efter operationen. Votubia kan øge risikoen for problemer med sårheling.
- hvis du har en infektion. Det kan være nødvendigt at behandle din infektion, før du begynder at tage Votubia.
- hvis du før har haft hepatitis B, da hepatitis B kan opstå igen under behandling med Votubia (se afsnit 4, "Bivirkninger").
- hvis du har fået eller skal til at få strålebehandling.

Votubia kan også:

- forårsage mundsår (orale ulcerationer).
- svække dit immunforsvar. Du kan derfor risikere at få en infektion, mens du tager Votubia. Hvis du har feber eller andre symptomer på en infektion, bør du konsultere din læge. Nogle infektioner kan være alvorlige og få dødlige følger hos voksne og børn.
- påvirke din nyrefunktion. Derfor vil din læge tjekke din nyrefunktion, mens du tager Votubia.
- forårsage åndenød, hoste og feber (se afsnit 4 "Bivirkninger").
- forårsage komplikationer af strålebehandling. Der er observeret svære reaktioner på strålebehandling (som fx åndenød, kvalme, diarré, hududslæt og ømhed i mund, gummer og hals), herunder tilfælde med dødelig udgang, hos nogle patienter, som tog everolimus på samme tidspunkt, som de fik strålebehandling eller som tog everolimus kort tid efter, at de havde fået strålebehandling. Der er desuden rapporteret såkaldt *radiation recall syndrome* (omfatter hudrødme eller betændelse i lungerne på det sted, hvor foregående strålebehandling er blevet givet) hos patienter, der tidligere har fået strålebehandling.  
Fortæl din læge, hvis du planlægger at få strålebehandling i den nærmeste fremtid, eller hvis du tidligere har fået strålebehandling.

**Fortæl det straks til din læge**, hvis du oplever nogen af disse symptomer.

Du vil få taget blodprøver før og regelmæssigt i løbet af behandlingen. Det sker for at kontrollere antallet af blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) i din krop for at se, om Votubia har en uønsket virkning på disse celler. Der vil også blive taget blodprøver for at kontrollere din nyrefunktion (måling af kreatinin, blod-urea-nitrogen eller urinprotein) og leverfunktion (aminotransferase-tal) samt dit blodsukker og lipidtal, fordi disse tal også kan påvirkes af Votubia.

Regelmæssige blodprøver er også nødvendige for at måle, hvor meget Votubia du har i blodet, da det kan hjælpe din læge med at afgøre, hvor meget Votubia du skal tage.

## **Børn og unge**

Votubia kan anvendes til børn og unge med TSC og SEGA.

Votubia må ikke anvendes til børn under 2 år med TSC og epileptiske anfald.

## **Brug af anden medicin sammen med Votubia**

Votubia kan påvirke virkningen af anden medicin. Hvis du tager anden medicin samtidig med Votubia, skal din læge måske ændre dosis af Votubia eller den anden medicin.

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet**, hvis du bruger anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Følgende lægemiddelstoffer kan øge risikoen for bivirkninger med Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol eller fluconazol og andre lægemidler til behandling af svampeinfektioner.
- clarithromycin, telithromycin eller erythromycin, antibiotika, der bruges til behandling af bakterieinfektioner.
- ritonavir og andre lægemidler, der bruges til behandling af HIV-infektion/AIDS.
- verapamil eller diltiazem, der bruges til behandling af hjertelidelser eller for højt blodtryk.
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til at regulere din hjerterytme.
- ciclosporin, et lægemiddel, der bruges til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede organer.
- imatinib, der bruges til at hæmme væksten af unormale celler.
- angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere (som fx ramipril), som bruges til at behandle for højt blodtryk eller andre hjerte-kar-problemer.
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Følgende lægemiddelstoffer kan nedsætte virkningen af Votubia:

- rifampicin, som bruges til behandling af tuberkulose (TB).
- efavirenz eller nevirapin, der bruges til behandling af HIV-infektion/AIDS.
- perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression og andre tilstande.
- dexamethason, et kortikosteroid, som bruges til behandling af en række tilstande, blandt andet betændelse og problemer med immunforsvaret.
- phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital og andre lægemidler mod epilepsi, som bruges til at standse krampeanfald.

Alle de typer medicin, som er anført ovenfor, skal undgås under din behandling med Votubia. Hvis du tager en eller flere af dem, vil din læge måske ændre din behandling til en anden medicin eller ændre din dosis af Votubia.

Hvis du tager medicin mod krampeanfald, kan ændring af din dosis af den pågældende medicin (forøgelse eller nedsættelse) gøre det nødvendigt at ændre din Votubia-dosis. Din læge vil afgøre dette. Hvis dosis af din medicin mod krampeanfald ændres, skal du informere din læge.

Hvis du følger en særlig diæt for at nedsætte antallet af epileptiske anfald, skal du fortælle det til din læge, før du begynder at tage Votubia.

## **Brug af Votubia sammen med mad og drikke**

Undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Votubia. Det kan muligvis øge mængden af Votubia i blodet til et skadeligt niveau.

## **Graviditet, amning og frugtbarhed**

### Graviditet

Votubia kan skade dit ufødte barn og frarådes under graviditet. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, eller tror du kan være gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge meget sikker prævention under behandlingen og op til 8 uger efter endt behandling. Hvis du på trods af denne forholdsregel tror, du kan være blevet gravid, skal du spørge din læge til råds, **før** du tager mere Votubia.

### Amning

Votubia kan skade et barn, der ammes. Du må ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter den sidste dosis af Votubia. Fortæl det til lægen, hvis du ammer.

### Frugtbarhed

Votubia kan påvirke den mandlige og kvindelige frugtbarhed. Tal med din læge, hvis du ønsker at få børn.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig usædvanlig træt (træthed er en almindelig bivirkning), skal du være ekstra forsigtig med at køre eller betjene maskiner.

## **Votubia indeholder lactose**

Votubia indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Votubia**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Votubia fås som både tabletter og dispergible tabletter. Tag konsekvent kun enten tabletter eller dispergible tabletter, aldrig en kombination af begge. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvor meget Votubia du skal tage**

Din læge afgør, hvilken dosis Votubia du skal tage afhængig af:

- din alder
- din kropsstørrelse
- hvor sund, din lever er
- anden medicin, du tager.

Du vil få taget blodprøver under behandlingen med Votubia. Dette gøres for at måle, hvor meget Votubia du har i blodet, og for at finde den bedste daglige dosis til dig.

Hvis du får visse bivirkninger (se afsnit 4), mens du tager Votubia, kan det være, at din læge vil nedsætte dosis eller stoppe behandlingen enten i en kort periode eller permanent.

### **Sådan skal du tage dette lægemiddel**

- Tag Votubia dispergible tabletter en gang om dagen.
- Tag dem på samme tidspunkt hver dag.
- Du kan tage dem enten sammen med eller uden mad, men du skal gøre det på samme måde hver dag.

### **Tag kun Votubia dispergible tabletter som en oral suspension**

Du må ikke tygge eller knuse de dispergible tabletter. Du må ikke synke dem hele. Du skal blande de dispergible tabletter med vand for at lave en uklar væske (kaldet en oral suspension).

### **Sådan laver og indtager du din orale suspension**

Gør den orale suspension klar ved at blande de dispergible tabletter med vand, enten i en sprøjte (til at sprøjte ind i munden), eller i et lille glas. Du skal drikke suspensionen med det samme efter den er gjort klar. Hvis du ikke drikker den inden for 30 minutter, ved brug af sprøjte, eller 60 minutter, ved brug af et lille glas, så skal du kassere den og lave en ny suspension. Læs omhyggeligt de detaljerede instruktioner, som står sidst i denne indlægsseddel, for at se, hvad du skal gøre. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl.

### **Særlig information til omsorgspersoner**

Omsorgspersoner bør undgå kontakt med Votubia-suspensionen. Vask hænderne grundigt både før og efter klargøring af suspensionen.

### **Hvis du har taget for meget Votubia**

- Hvis du har taget for meget Votubia, eller hvis andre ved et uheld har taget dine dispergible tabletter, skal du straks tage til lægen eller på hospitalet. Hurtig behandling kan være nødvendig.
- Tag pakning og indlægsseddel med, så lægen ved, hvad der er blevet taget.

### **Hvis du har glemt at tage Votubia**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage din næste dosis efter planen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for de glemte dispergible tabletter.

### **Hvis du holder op med at tage Votubia**

Hold ikke op med at tage Votubia dispergible tabletter, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Votubia og søg straks læge, hvis du eller dit barn oplever nogen af følgende tegn på en allergisk reaktion:

- vejtræknings- eller synkebesvær
- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller halsen (tegn på angioødem)
- stærk hudkløe med et rødt udslæt eller hævede knopper



## **Alvorlige bivirkninger ved Votubia kan omfatte:**

### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret (tegn på inflammation i lungen på grund af infektion, også kendt som lungebetændelse)

### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Hævelse, tyngdefornemmelse eller stivhed, smerte, begrænset bevægelighed af kropsdele (kan forekomme hvilket som helst sted i kroppen og kan være tegn på en unormal væskeophobning i bløddelene pga. blokade i lymfesystemet, også kaldet lymfødem)
- Udslæt, kløe, nældefeber, vejrtræknings- eller synkebesvær, svimmelhed (tegn på en alvorlig allergisk reaktion, også kendt som overfølsomhed)
- Feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret (tegn på inflammation i lungen på grund af infektion, også kaldet lungebetændelse)

### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Udslæt med små væskefyldte blærer, der fremkommer på rød hud (tegn på en virusinfektion, som muligvis kan være alvorlig, også kendt som herpes zoster)
- Feber, kuldegysninger, hurtig vejrtrækning og hjertebanken, udslæt og muligvis føle sig konfus og desorienteret (tegn på alvorlig infektion, også kendt som blodforgiftning)

**Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse alvorlige bivirkninger, da det kan have livstruende konsekvenser.**

## **Andre bivirkninger ved Votubia kan omfatte:**

### **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Infektioner i de øvre luftveje
- Ondt i halsen og løbende næse (forkølelse)
- Hovedpine, tryk i øjet, næsen eller kinderne (tegn på betændelse i bihulerne og næsepassagen, også kendt som bihulebetændelse)
- Urinvejsinfektion
- Højt niveau af lipider (fedtstoffer) i blodet (hyperkolesterolæmi)
- Nedsat appetit
- Hovedpine
- Hoste
- Mundsår
- Diarré
- Opkastning
- Akne
- Hududslæt
- Træthed
- Feber
- Menstruationsforstyrrelser, såsom manglende menstruationer (amenorré) eller uregelmæssige menstruationer
- Ondt i halsen (halsbetændelse)
- Hovedpine, svimmelhed, tegn på forhøjet blodtryk (hypertension)

### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Mellemebetændelse
- Hævet, blødende tandkød (tegn på tandkødsbetændelse, også kendt som gingivitis)
- Hudbetændelse (cellulitis)
- Højt niveau af lipider (fedtstoffer) i blodet (hyperlipidæmi, forhøjede triglycerider)
- Lavt niveau af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- Højt niveau af sukker i blodet (hyperglykæmi)
- Træthed, stakåndethed, svimmelhed, bleg hud (tegn på et lavt niveau af røde blodlegmer også kendt som anæmi)
- Feber, ondt i halsen eller mundsår pga. infektioner (tegn på et lavt niveau af hvide blodlegmer, også kendt som leukopeni, lymfopeni, neutropeni)
- Spontan blødning eller blå mærker (tegn på lavt niveau af blodplader, også kendt som trombocytopeni)
- Mundsmerter
- Næseblod (epistaxis)
- Kvalme
- Mavesmerter
- Stærke eventuelt skarpe smerter i den nedre del af maven og bækkenet med uregelmæssige menstruationer (ovariecyster)
- Store mængder luft i maven (flatulens)
- Forstoppelse
- Mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré, hævet og oppustet mave (tegn på betændelse i maveslimhinden, også kendt som gastritis eller viral gastroenteritis)
- Tør hud, kløe (pruritus)
- En betændelsestilstand i huden, karakteriseret ved rødme, kløe, sivende, væskefyldte cyster, der bliver skællede, danner skorpe eller bliver hårde (dermatitis akneiform)
- Hårtab (alopeci)
- Protein i urinen
- Menstruationsforstyrrelser, såsom kraftig menstruation (menorragi) eller vaginal blødning
- Søvnløshed
- Irritabilitet
- Aggressiv adfærd
- Forhøjet niveau i blodet af et enzym, der kaldes laktatdehydrogenase, som giver oplysninger om tilstanden i visse organer
- Højt niveau af det hormon, der sætter ægløsning i gang (forhøjet luteiniserende hormon)
- Vægttab

### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Muskelkramper, feber, rødbrun urin, som kan være symptomer på en muskelsygdom (rabdomyolyse)
- Høste med slim, smerter i brystet, feber (tegn på betændelse i luftvejene, også kendt som viral bronkitis)
- Ændret smagssans
- Menstruationsforstyrrelser, såsom længere intervaller mellem menstruationerne
- Forhøjet niveau af kvindeligt forplantningshormon (follikelstimulerende hormon)

### **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

- Reaktion på det sted, hvor der tidligere blev givet strålebehandling (fx hudrødme eller betændelsestilstand i lungerne (såkaldt *radiation recall syndrome*)
- Forværring af bivirkninger ved strålebehandling

**Fortæl det til din læge og/eller apotekspersonalet, hvis disse bivirkninger bliver alvorlige. De fleste bivirkninger er lette til moderate og vil normalt forsvinde, hvis din behandling afbrydes i et par dage.**

Følgende bivirkninger er rapporteret hos patienter, der tager everolimus til behandling af andre sygdomme end TSC:

- Nyresygdomme: ændret vandladningshyppighed eller manglende vandladning kan være symptomer på nyresvigt og er observeret hos visse patienter, der får everolimus. Andre symptomer kan omfatte ændret nyrefunktionstest (stigning i kreatinin)
- Symptomer på hjertesvigt såsom åndenød, vejrtrækningsbesvær, når du ligger ned, hævelse af fødder eller ben
- Blokering eller obstruktion af et blodkar (vene) i benet (dyb venetrombose). Symptomer kan omfatte hævelse og/eller smerte i et af benene, ofte i læggen, rødme eller varm hud i det berørte område
- Problemer med sårheling
- Højt niveau af sukker i blodet (hyperglykæmi)

Reaktivering af hepatitis B er blevet set hos nogle patienter, der tager everolimus. Fortæl det til din læge, hvis du oplever symptomer på hepatitis B under behandling med everolimus. De første symptomer kan omfatte feber, hududslæt, ledsmerter og betændelse. Andre symptomer kan omfatte træthed, nedsat appetit, kvalme, gulsot (gullig hud) og smerter i den øverste højre del af maven. Lys afføring og mørk urin kan også være tegn på hepatitis.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
- Åbn først blisterpakningen lige inden, du tager Votubia dispergible tabletter.
- En suspension, der er gjort klar til brug, er holdbar i 60 minutter. Brug suspensionen med det samme efter den er gjort klar. Hvis du ikke bruger den indenfor 60 minutter, så smid den ud og gør en ny suspension klar til brug.
- Brug ikke lægemidlet, hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Votubia indeholder:**

- Aktivt stof: everolimus.
- Hver Votubia 1 mg dispergibel tablet indeholder 1 mg everolimus.  
Hver Votubia 2 mg dispergibel tablet indeholder 2 mg everolimus.  
Hver Votubia 3 mg dispergibel tablet indeholder 3 mg everolimus.  
Hver Votubia 5 mg dispergibel tablet indeholder 5 mg everolimus.
- Øvrige indholdsstoffer: butyleret hydroxytoluen (E 321), magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, crospovidon type A, mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica (se afsnit 2 ”Votubia indeholder lactose”).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Votubia 1 mg dispergible tabletter er hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med en facetslebet kant og ingen delekærv. De er præget med "D1" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 2 mg dispergible tabletter er hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med en facetslebet kant og ingen delekærv. De er præget med "D2" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 3 mg dispergible tabletter er hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med en facetslebet kant og ingen delekærv. De er præget med "D3" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 5 mg dispergible tabletter er hvide til svagt gullige, runde, flade tabletter med en facetslebet kant og ingen delekærv. De er præget med "D5" på den ene side og "NVR" på den anden.

Votubia 1 mg dispergible tabletter fås i pakninger, der indeholder 30 dispergible tabletter i perforerede enkelt-dosis blisterkort med hver 10 x 1 tabletter.

Votubia 2 mg dispergible tabletter fås i pakninger, der indeholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 dispergible tabletter i perforerede enkelt-dosis blisterkort med hver 10 x 1 tabletter.

Votubia 3 mg og 5 mg dispergible tabletter fås i pakninger, der indeholder 30 x 1 eller 100 x 1 dispergible tabletter i perforerede enkelt-dosis blisterkort med hver 10 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## INSTRUKTIONER FOR ANVENDELSE

Læs og følg disse instruktioner nøje, så du ved, hvordan du skal klargøre lægemidlet korrekt. Det færdige lægemiddel vil være en uklar væske (kaldet oral suspension).

Brug kun en oral sprøjte eller et lille glas til at klargøre og tage Votubia suspensionen – brug det ikke til noget andet.

### Vigtig information:

Tag kun Votubia dispergible tabletter som en suspension.

Følg disse instruktioner, når du skal tage en dosis mellem 1 mg og 10 mg.

- Den største mængde du kan tage på én gang, ved brug af den orale sprøjte eller det lille glas, er 10 mg ved brug af maksimalt 5 dispergible tabletter.
- Hvis du skal tage en højere dosis eller har behov for at bruge mere end 5 dispergible tabletter, skal du dele dosis op og gentage de nævnte trin ved brug af samme orale sprøjte eller lille glas.
- Spørg lægen eller apotekspersonalt om, hvordan du skal dele dosis, hvis du er i tvivl.

Omsorgspersoner bør undgå hudkontakt med den orale suspension. Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

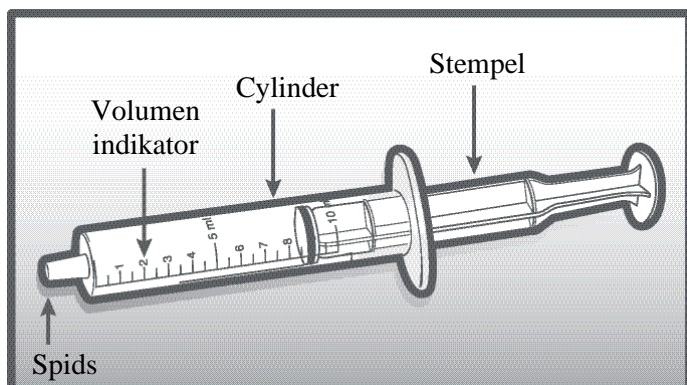
Brug kun vand (vand fra hanen eller flaskevand uden brus) til at klargøre den orale suspension. Brug ikke juice eller andre væsker.

Du skal drikke suspensionen med det samme efter den er gjort klar til brug. Hvis du ikke drikker den inden for 30 minutter, ved brug af sprøjte, eller inden for 60 minutter, ved brug af et lille glas, så skal du kassere den og lave en ny suspension.

### Instruktioner til omsorgspersoner om klargøring af suspensionen ved brug af en oral sprøjte:

Du skal bruge:

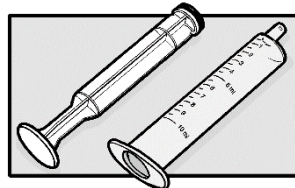
- Blisteren med dine Votubia dispergible tabletter
- En saks til at åbne blisteren
- 10 ml oral sprøjte med inddelinger á 1 ml (til engangsbrug): se figuren nedenfor
- 2 rene glas
- Ca. 30 ml vand



---

## Klargøring

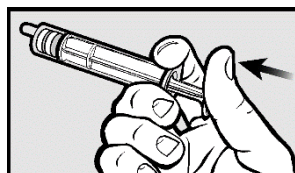
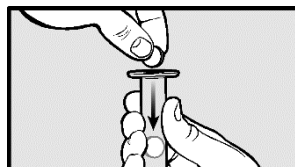
1. Vask og tør dine hænder.
2. Tag den orale 10 ml sprøjte og træk stemplet ud, så det adskilles helt fra sprøjtens cylinder.



---

## Læg de dispergible tabletter i sprøjten

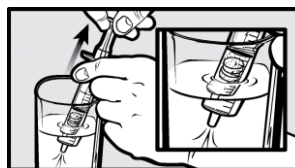
3. Brug en saks til at åbne blisteren langs den stiplede linje. Tag de dispergible tabletter ud af blisteren. Læg dem ned i sprøjtens cylinder med det samme.
4. Sæt stemplet i sprøjtens cylinder. Skub stemplet ind, indtil det rører ved de dispergible tabletter.



---

## Tilsæt vand

5. Fyld et lille glas med vand (vand fra hanen eller flaskevand uden brus). Sæt spidsen af sprøjten ned i vandet. Træk ca. 5 ml vand op ved at trække stemplet tilbage, så det står ud for 5 ml-mærket på sprøjten.

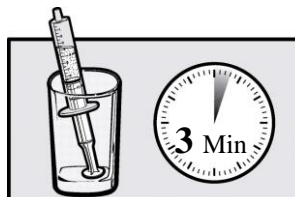


Bemærk: Mængden af vand i sprøjten behøver ikke at være helt præcis, men alle tabletter skal være dækket. Hvis nogle tabletter sidder fast i den øverste del af den orale sprøjte, kan du banke forsigtigt på den orale sprøjte, indtil de falder ned i vandet.

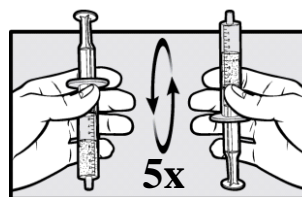
---

## Bland medicinen

6. Hold den orale sprøjte, så spidsen peger opad. Træk stemplet tilbage for at trække luft ind, indtil det står ud for 9 ml-mærket på sprøjten.
7. Sæt den fyldte sprøjte i et rent og tomt glas, så spidsen peger opad. Vent i 3 minutter – indtil de dispergible tabletter er faldet fuldstændigt fra hinanden.



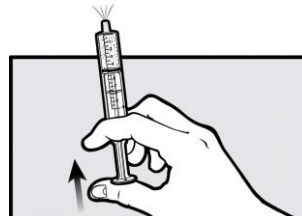
8. Bland medicinen ved langsomt at vende den orale sprøjte op og ned fem gange, lige inden dosis gives. Ryst ikke sprøjten. Brug den orale suspension med det samme. Hvis du ikke bruger den inden for 30 minutter, skal du kassere den og lave en ny suspension.



---

### Fjern luften

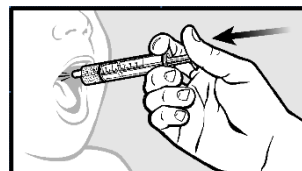
9. Hold den orale sprøjte, så spidsen peger opad. Skub stemplet op for at fjerne det meste af luften (der må gerne være en lille smule luft tilbage omkring spidsen).



---

### Tag medicinen

10. Put den orale sprøjte ind i patientens mund. Skub stemplet langsomt ind for at frigive hele indholdet af den orale sprøjte.

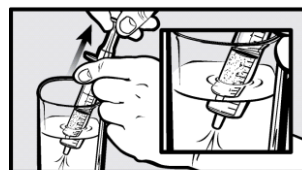


11. Fjern forsigtigt den orale sprøjte fra patientens mund.

---

### Vær sikker på, at du har taget al medicinen

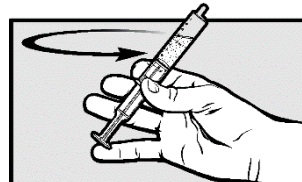
12. Sæt spidsen af den orale sprøjte ned i det fyldte glas vand. Træk 5 ml vand op ved langsomt at trække stemplet tilbage.



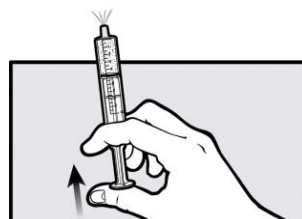
13. Hold den orale sprøjte, så spidsen peger opad. Træk stemplet tilbage for at trække luft ind, indtil det står ud for 9 ml-mærket på sprøjten.



14. Imens spidsen af den orale sprøjte peger opad, hvivles vandet rundt for at samle det af lægemidlet, der evt. er tilbage i sprøjten.

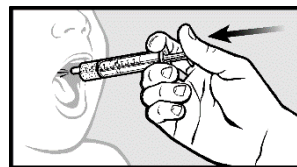


15. Hold den orale sprøjte, så spidsen peger opad. Skub stemplet op for at fjerne det meste af luften.





16. Put den orale sprøjte ind i patientens mund. Skub stemplet langsomt ind for at frigive hele indholdet af den orale sprøjte.



17. Fjern forsigtigt den orale sprøjte fra patientens mund.

**Hvis den samlede udskrevne dosis er højere end 10 mg eller skal klargøres med mere end 5 dispergible tabletter, skal trin 2 til 17 gentages for at give hele dosis.**

---

### Oprydning

18. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe den orale sprøjte.
19. Vask og tør dine hænder.

---

### **Instruktioner til patienter eller omsorgspersoner om klargøring af suspensionen ved brug af et lille glas:**

Du skal bruge:

- Blisteren med Votubia dispergible tabletter
- En saks til at åbne blisteren
- Et lille glas (med en størrelse på højst 100 ml)
- En 30 ml doseringskop til at afmåle vand
- Ca. 50 ml vand til at klargøre suspensionen
- En ske til omrøring

---

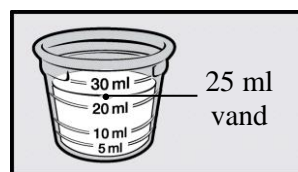
### Klargøring

1. Vask og tør dine hænder.

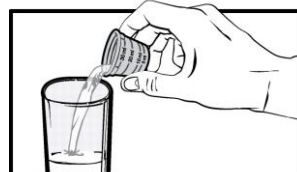
---

#### Tilsæt vand

2. Kom ca. 25 ml vand i 30 ml doseringskoppen. Mængden af vand behøver ikke at være helt præcis.



3. Hæld vandet fra doseringskoppen ned i det lille glas.



---

### Læg de dispergible tabletter i glasset

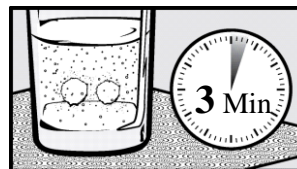
4. Brug en saks til at åbne blisteren langs den stiplede linje. Tag de dispergible tabletter ud af blisteren.
5. Læg de dispergible tabletter ned i vandet.



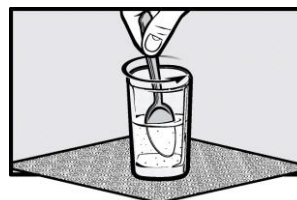
---

### Bland medicinen

6. Vent i 3 minutter, indtil de dispergible tabletter er faldet fuldstændigt fra hinanden.



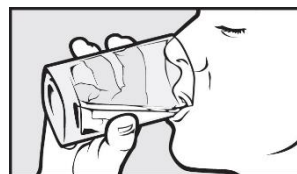
7. Omrør forsigtigt indholdet i glasset med en ske og gå til trin 8 med det samme.



---

### Indtagelse af medicinen

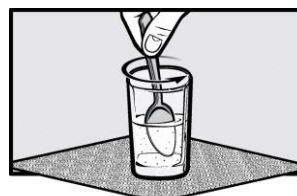
8. Patienten skal med det samme drikke hele suspensionen fra glasset. Hvis den ikke bruges inden for 60 minutter, skal den kasseres og en ny suspension skal gøres klar.



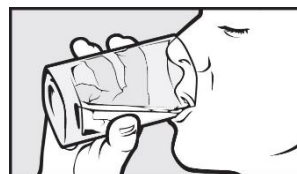
---

### Vær sikker på, at al medicinen er taget

9. Fyld glasset igen med den samme mængde vand (ca. 25 ml). Omrør indholdet med en ske for at fjerne det af lægemidlet, der kunne være tilbage i glasset og på skeen.



10. Patienten skal drikke hele den orale suspension fra glasset. **Hvis den samlede udskrevne dosis er højere end 10 mg eller skal klargøres med mere end 5 dispergible tabletter, skal trin 2 til 10 gentages for at give hele dosis.**



---

### Oprydning

11. Vask glasset og skeen grundigt med vand. Tør glasset og skeen med et rent stykke køkkenrulle. Opbevar dem på et tørt og rent sted indtil næste gang.



12. Vask og tør dine hænder.
-