ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 2,5 mg Tabletten
Votubia 5 mg Tabletten
Votubia 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Votubia 2,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 74 mg Lactose.

Votubia 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 149 mg Lactose.

Votubia 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 297 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Votubia 2,5 mg Tabletten

Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten von ungefähr 10,1 mm Länge und 4,1 mm Breite, mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „LCL“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 5 mg Tabletten

Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten von ungefähr 12,1 mm Länge und 4,9 mm Breite, mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „5“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 10 mg Tabletten

Weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten von ungefähr 15,1 mm Länge und 6,0 mm Breite, mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „UHE“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Renales Angiomyolipom assoziiert mit tuberöser Sklerose (TSC, *Tuberous Sclerosis Complex*)

Votubia ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC indiziert, bei denen ein Risiko für Komplikationen vorliegt (aufgrund von Faktoren wie Tumorgröße oder vorhandenem Aneurysma oder multiplen bzw. beidseitigen Tumoren), die jedoch nicht unmittelbar operiert werden müssen.

Die Evidenz basiert auf der Analyse der Veränderung des gesamten Angiomyolipomvolumens.

Subependymales Riesenzellastrozytom (*subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA) in Zusammenhang mit TSC

Votubia wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit SEGA in Zusammenhang mit TSC angewendet, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

Der Nachweis beruht auf der Auswertung der Veränderung des SEGA-Volumens. Ein weiterer klinischer Nutzen, wie eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, wurde nicht gezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Votubia sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TSC und mit therapeutischem Arzneimittelmonitoring besitzt.

Dosierung

Renales Angiomyolipom assoziiert mit TSC
Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 10 mg Everolimus. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis eine nichtakzeptable Toxizität auftritt.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern zum nächsten Einnahmezeitpunkt die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

SEGA assoziiert mit TSC
Zur Erzielung der optimalen therapeutischen Wirkung ist eine sorgfältige Dosistitration notwendig. Wirksame und verträgliche Dosierungen sind je nach Patient unterschiedlich. Eine gleichzeitige antiepileptische Therapie kann den Metabolismus von Everolimus beeinflussen und zu dieser Variabilität beitragen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Dosierung wird individuell auf der Grundlage der Körperoberfläche (KOF) mit der Dubois-Formel berechnet. Das Gewicht (W) ist in Kilogramm und die Körpergröße (H) in Zentimeter angegeben:

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

Die empfohlene Initialdosis von Votubia für die Behandlung von Patienten mit SEGA beträgt 4,5 mg/m^2. Auf der Basis von pharmakokinetischen Simulationen (siehe Abschnitt 5.2) wird für Patienten im Alter zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren eine Anfangsdosis von 7 mg/m^2 empfohlen. Um die gewünschte Dosierung zu erhalten, können Votubia Tabletten in verschiedenen Stärken kombiniert werden.

Die Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut sollten etwa 1 Woche nach Beginn der Behandlung bestimmt werden. Die Dosierung ist so einzustellen, dass Talkonzentrationen von 5 bis 15 ng/ml erreicht werden. Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöht werden, um eine höhere Talkonzentration innerhalb des Zielbereichs und damit eine optimale Wirksamkeit zu erzielen.

Die individualisierte Dosierung sollte durch Erhöhung der Dosis in Schritten von 2,5 mg titriert werden, um die Ziel-Talkonzentration für ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen. Bei der Planung der Dosistitration sind Wirksamkeit, Sicherheit, Begleittherapie und die aktuelle Talkonzentration zu berücksichtigen. Als Grundlage für die individuelle Dosistitration kann eine einfache Verhältnisgleichung verwendet werden:

Neue Everolimus-Dosis = aktuelle Dosis x (Zielkonzentration / aktuelle Konzentration)

Ein Beispiel: Bei einem Patienten beträgt die an die KOF angepasste aktuelle Dosis 2,5 mg, mit einer Konzentration von 4 ng/ml im *Steady-State*. Um eine Zielkonzentration oberhalb der unteren C_{min}-Grenze von 5 ng/ml zu erreichen, also z. B. 8 ng/ml, würde die neue Everolimus-Dosis 5 mg betragen (eine Erhöhung um 2,5 mg gegenüber der aktuellen Tagesdosis). Wenn die neu angepasste Dosis kein Vielfaches von 2,5 mg ist, soll auf die nächst verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit SEGA entsprechen jenen für Erwachsene mit SEGA, außer bei Patienten im Alter zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren und für solche mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ weiter unten und Abschnitt 5.2).

Etwa 3 Monate nach Beginn der Votubia-Therapie sollte das SEGA-Volumen bestimmt und die Dosis ggf. angepasst werden. Hierbei sind Veränderungen des SEGA-Volumens, die entsprechenden Talkonzentrationen sowie die Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Sobald eine stabile Dosis erreicht wurde, sind für die Dauer der Behandlung die Talkonzentrationen alle 3 bis 6 Monate bei Patienten mit sich ändernder KOF oder alle 6 bis 12 Monate bei Patienten mit stabiler KOF zu überprüfen.

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

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern zum nächsten Einnahmezeitpunkt die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

Dosisanpassungen wegen Nebenwirkungen

Die Handhabung von schweren und/oder intolerablen, vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/oder eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Votubia erforderlich machen. Bei Nebenwirkungen mit Grad 1 ist üblicherweise keine Dosisanpassung erforderlich. Falls eine Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine um ca. 50% niedrigere Dosis als die zuvor verabreichte Tagesdosis empfohlen. Falls die Dosis auf einen Wert unterhalb der niedrigsten verfügbaren Stärke reduziert wird, sollte eine Gabe an jedem 2. Tag in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 1 fasst Empfehlungen zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 1 Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia

Nebenwirkung	Schweregrad[1]	Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.
	Grad 3	Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Stomatitis	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechsel-ereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung mit Votubia bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.

Stoffwechsel-ereignisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Thrombozytopenie	Grad 2 (<75, ≥50x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥75x10^9/l). Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 (<50x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥75x10^9/l). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
Neutropenie	Grad 2 (≥1x10^9/l)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 (<1, ≥0,5x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1x10^9/l). Erneute Gabe von Votubia in der gleichen Dosierung.
	Grad 4 (<0,5x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1x10^9/l). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1,25x10^9/l) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.

[1] Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0" des National Cancer Institutes (NCI).

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring

Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimuskonzentrationen im Blut unter Verwendung einer validierten Testmethode ist **erforderlich**. Die Talkonzentrationen sollten mindestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn, nach jeder Änderung der Dosis oder der Darreichungsform, nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) oder nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen" und Abschnitt 5.2) bestimmt werden. Die Talkonzentrationen sollten 2 bis 4 Wochen nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Induktoren bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), da die natürliche Abbauzeit der induzierten Enzyme in Betracht gezogen werden muss.

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimuskonzentrationen im Blut unter Verwendung einer validierten Testmethode ist nach Beginn oder Änderung der gleichzeitigen Gabe von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) oder nach jeder Änderung des hepatischen Status (Child-Pugh) (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen" und Abschnitt 5.2) auch eine **Option** bei Patienten, die wegen eines renalen Angiomyolipoms assoziiert mit TSC behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Falls möglich, sollten während der Behandlung immer dieselbe Bestimmungsmethode und das gleiche Labor für das therapeutische Arzneimittelmonitoring verwendet werden.

Wechseln der Darreichungsformen
Votubia ist in zwei Darreichungsformen erhältlich: Tabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Votubia Tabletten und Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind **nicht** austauschbar. Die beiden Darreichungsformen dürfen nicht kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Je nach Eignung für die zu behandelnde Indikation ist dieselbe Darreichungsform durchgehend zu verwenden.

Beim Wechsel der Darreichungsformen sollte die nächstmögliche Milligramm-Stärke der neuen Darreichungsform verwendet werden. Die Everolimus-Talkonzentration ist mindestens nach 1 Woche zu bestimmen (siehe Abschnitt „Therapeutisches Arzneimittelmonitoring“ weiter oben).

Besondere Patientengruppen
Ältere
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC:
- Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A): Die empfohlene Dosis beträgt 7,5 mg täglich.
- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B): Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg täglich.
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Votubia wird nur empfohlen, wenn der gewünschte Nutzen größer als das Risiko ist. In diesem Fall darf eine Dosis von 2,5 mg täglich nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wenn sich der Leberzustand eines Patienten (Child-Pugh) während der Behandlung ändert, müssen Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:
Patienten unter 18 Jahren:
Votubia wird nicht empfohlen bei Patienten unter 18 Jahren mit SEGA und Leberfunktionsstörungen.

Patienten ab einem Alter von 18 Jahren:
- Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A): 75% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B): 50% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Votubia wird nur empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. In diesem Fall dürfen 25% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke), nicht überschritten werden.

Die Everolimus-Talspiegel im Gesamtblut sollten mindestens 1 Woche nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) bestimmt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Votubia bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC ohne SEGA ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil von Votubia bei Kindern unter einem Jahr mit TSC und SEGA ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten keine Auswirkung von Votubia auf das Wachstum und die pubertäre Entwicklung.

Art der Anwendung

Votubia muss einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Votubia-Tabletten müssen im Ganzen mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Für Patienten mit TSC, die SEGA haben und keine Tabletten schlucken können, kann die Votubia-Tablette bzw. können die Votubia-Tabletten unmittelbar vor der Einnahme in einem Glas mit etwa 30 ml Wasser durch vorsichtiges Umrühren vollständig aufgelöst werden, bis sie komplett zerfallen sind (ca. 7 Minuten). Nachdem die Lösung geschluckt wurde, muss jeder Rest erneut mit derselben Menge Wasser gelöst und geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht infektiöse Pneumonitis

Bei der nicht infektiösen Pneumonitis handelt es sich um einen Klasseneffekt der Rapamycin-Derivate, einschließlich Everolimus. Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden sehr häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Everolimus beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Einige Krankheitsfälle waren schwerwiegend und verliefen vereinzelt tödlich. Die Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unspezifische respiratorische Anzeichen und Symptome wie Hypoxie, Pleuraerguss, Husten oder Dyspnoe zeigen, und bei welchen infektiöse, neoplastische und andere nicht medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Opportunistische Infektionen, wie eine *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP), sollten als Differentialdiagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis ausgeschlossen werden (siehe im folgenden Abschnitt „Infektionen“). Die Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verschlechternden respiratorischen Symptome unverzüglich zu melden.

Bei Patienten, die radiologisch sichtbare Veränderungen entwickeln, welche auf eine nicht infektiöse Pneumonitis hindeuten, jedoch wenige oder keine Symptome zeigen, kann die Behandlung mit Votubia ohne Dosisänderung fortgesetzt werden. Wenn mäßige Symptome auftreten, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden, bis eine Besserung der Symptome eingetreten ist. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Votubia mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

In Fällen schwerer Symptome einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte die Behandlung mit Votubia abgesetzt werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann bis zum Verschwinden der klinischen Symptome angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Votubia entsprechend der individuellen klinischen Situation mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung einer nicht infektiösen Pneumonitis benötigen, kann eine Prophylaxe gegen eine *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP) in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften und kann bei prädisponierten Patienten bakterielle, Pilz-, virale oder Protozoen-Infektionen, einschließlich Infektionen mit opportunistischen pathogenen Keimen, begünstigen (siehe Abschnitt 4.8). Lokale und systemische Infektionen, z. B. Pneumonie, andere bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen wie Aspergillose, Candidiasis oder *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP) und virale Infektionen, einschließlich der Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, sind bei Patienten unter Everolimus beschrieben worden. Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z. B. bis hin zur Sepsis [einschließlich septischer Schock], respiratorischer oder Leberinsuffizienz) und verliefen vereinzelt bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten tödlich (siehe Abschnitt 4.8).

Ärzte und Patienten sollten über das erhöhte Infektionsrisiko während einer Therapie mit Votubia informiert sein. Vorbestehende Infektionen sollten angemessen behandelt und vollkommen abgeheilt sein, bevor die Behandlung mit Votubia begonnen wird. Während der Einnahme von Votubia ist aufmerksam auf Anzeichen einer Infektion zu achten. Wenn eine Infektion diagnostiziert wird, ist umgehend mit einer entsprechenden Behandlung zu beginnen und eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit Votubia zu erwägen.

Wenn eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert wird, ist die Behandlung sofort und endgültig abzubrechen und der Patient mit einer entsprechenden antimykotischen Therapie zu behandeln.

Bei Patienten, die Everolimus erhielten, wurden Fälle von *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP), einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. PJP/PCP kann mit der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva verbunden sein. Eine Prophylaxe gegen PJP/PCP sollte in Erwägung gezogen werden, falls gleichzeitig Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva benötigt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch Symptome wie Anaphylaxie, Atemnot, Hitzewallungen, Schmerzen in der Brust oder Angioödeme (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion) äußern, aber nicht darauf beschränkt sind, wurden im Zusammenhang mit Everolimus beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion) bestehen (siehe Abschnitt 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, einschließlich Mundulzerationen und oraler Mukositis, ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Patienten unter Votubia (siehe Abschnitt 4.8). Eine Stomatitis tritt meistens innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf. Eine einarmige Studie an postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs, die mit Afinitor (Everolimus) und Exemestan behandelt wurden, deutet darauf hin, dass eine alkoholfreie, orale, kortikosteroidhaltige Lösung, gegeben während der ersten 8 Behandlungswochen als Mundspülung, die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis verringern kann (siehe Abschnitt 5.1). Das Management einer Stomatitis kann daher die prophylaktische (bei Erwachsenen) und/oder therapeutische Anwendung topischer Arzneimittel, wie alkoholfreier, oraler, kortikosteroidhaltiger Lösungen als Mundspülung, beinhalten. Produkte, die Alkohol, Wasserstoffperoxid, Jod oder Thymianverbindungen enthalten, sollten allerdings vermieden werden, da sie den Zustand verschlechtern können. Eine Überwachung hinsichtlich Pilzinfektionen und deren Behandlung wird vor allem bei Patienten, die mit Steroiden behandelt werden, empfohlen.

Antimykotika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine Pilzinfektion diagnostiziert worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

Blutungen

In onkologischen Indikationen wurden schwere Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang bei Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, berichtet. Es wurden keine schweren Fälle von renalen Blutungen bei TSC berichtet.

Bei Patienten, die Votubia einnehmen ist Vorsicht geboten, vor allem bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen, das Risiko für Blutungen erhöhen oder auch bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte. Angehörige der Heilberufe und Patienten sollten wachsam gegenüber Anzeichen und Symptomen von Blutungen während der Behandlung sein, vor allem wenn gleichzeitig Risikofaktoren für Blutungen vorliegen.

Fälle von Nierenversagen

Bei mit Votubia behandelten Patienten wurden Fälle von Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) beobachtet, einige mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenfunktion der Patienten sollte überwacht werden, vor allem, wenn die Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben, die die Nierenfunktion weiter verschlechtern könnten.

Labortests und Überwachung

Nierenfunktion
Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, wurde über einen – meist geringfügigen – Anstieg des Serum-Kreatinins und Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

Serumglucose
Bei Patienten, die Votubia einnahmen, wurde über Hyperglykämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Nüchternglucose vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen. Eine häufigere Kontrolle wird empfohlen, wenn Votubia gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die eine Hyperglykämie verursachen könnten. Wenn möglich, sollte vor Behandlungsbeginn mit Votubia eine optimale glykämische Kontrolle erreicht werden.

Serumlipide
Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, wurde über Dyslipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie) berichtet. Es wird sowohl die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen, als auch das Management mit einer angemessenen medikamentösen Therapie empfohlen.

Hämatologische Parameter
Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des *Multidrug-Resistance-Proteins* p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines ***moderaten*** CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors oder -Induktors nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Eine Überwachung der Talspiegel von Everolimus und eine Dosisanpassung von Votubia können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Behandlung mit ***starken*** CYP3A4/p-GP-Inhibitoren führt zu drastisch erhöhten Plasmakonzentrationen von Everolimus (siehe Abschnitt 4.5). Zurzeit gibt es keine ausreichenden Daten, die in dieser Situation Dosierungsempfehlungen erlauben würden. Die gleichzeitige Behandlung mit Votubia und ***starken*** Inhibitoren wird daher nicht empfohlen.

Wegen der Möglichkeit von Wechselwirkungen sollte Votubia nur mit Vorsicht zusammen mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite angewendet werden. Wenn Votubia zusammen mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (wie z. B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Chinidin, Ergotalkaloid-Derivaten oder Carbamazepin) gegeben wird, sollte der Patient hinsichtlich der Nebenwirkungen überwacht werden, die in der Produktinformation der oral gegebenen CYP3A4-Substrate beschrieben sind (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Leberfunktion

Votubia wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten:

- **ab 18 Jahren** und gleichzeitigen schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C), außer wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- **unter 18 Jahren mit SEGA** und gleichzeitigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A, B und C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Impfungen

Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Votubia vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Kindern und Jugendlichen mit SEGA, die keine unmittelbare Behandlung benötigen, wird der Abschluss der empfohlenen Kinderschutzimpfungen mit Lebendviren entsprechend der lokalen Impfrichtlinien empfohlen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Komplikationen bei der Wundheilung

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Komplikationen bei Strahlentherapie

Schwere und schwerwiegende Reaktionen auf eine Strahlentherapie (wie Strahlenösophagitis, Strahlenpneumonitis und durch Bestrahlung verursachte Hautverletzungen) einschließlich Todesfälle wurden berichtet, wenn Everolimus während oder kurz nach einer Strahlentherapie eingenommen wurde. Vorsicht ist deshalb bei Patienten geboten, die Everolimus in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Strahlentherapie einnehmen, da es zu einer Verstärkung der Strahlentherapie-induzierten Toxizität kommen kann.

Außerdem wurde über strahleninduzierte Reaktionen (*Radiation-Recall-Syndrom, RRS*) bei Patienten unter Everolimus berichtet, die in der Vergangenheit eine Strahlentherapie erhalten hatten. Falls ein RRS auftritt, sollte eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie mit Everolimus in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Everolimus ist ein CYP3A4-Substrat und außerdem ein Substrat und mäßiger Inhibitor des p-GP. Deshalb kann die Absorption und anschließende Elimination von Everolimus durch Produkte beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder p-GP wirken. *In vitro* wirkt Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6.

In Tabelle 2 sind bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit ausgewählten CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren und -Induktoren gelistet.

CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen

Substanzen, die CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren sind, können durch Reduktion des Metabolismus oder den Efflux von Everolimus aus intestinalen Zellen die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen.

CYP3A4- und p-GP-Induktoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus vermindern

Substanzen, die CYP3A4- oder p-GP-Induktoren sind, können die Blutkonzentrationen von Everolimus durch Erhöhung des Metabolismus oder des Effluxes von Everolimus aus intestinalen Zellen vermindern.

Tabelle 2 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	**Wechselwirkung – Änderung der AUC/C_{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)**	**Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe**
***Starke* CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren**		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-fach (Bereich 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-fach (Bereich 2,6-7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Votubia und starken Inhibitoren wird nicht empfohlen.
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht. Starker Anstieg der Everolimus-Blutkonzentration wird erwartet.	
Telithromycin, Clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir		

Moderate **CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren**		
Erythromycin	AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-fach (Bereich 0,9-3,5)	Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann. *Für Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC:* Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, kann eine Dosisreduktion auf 5 mg oder 2,5 mg täglich erwogen werden. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wegen der interindividuellen Schwankungen sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patienten optimal. Daher wird eine enge Überwachung der Nebenwirkungen empfohlen. Wenn der moderate Inhibitor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Votubia wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung (siehe auch Therapeutisches Arzneimittelmonitoring in Abschnitt 4.2). *Für Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC:* Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, ist die tägliche Votubia-Dosis um ca. 50% zu reduzieren. Eine weitere Dosisreduktion kann zur Beherrschung von Nebenwirkungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Talkonzentration von Everolimus sollte mindestens 1 Woche nach der zusätzlichen Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors bestimmt werden. Wenn der moderate Inhibitor wieder abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche
Imatinib	AUC ↑3,7-fach C_{max} ↑2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-fach (Bereich 1,3-3,8)	
Ciclosporin oral	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-fach (Bereich 1,3-2,6)	
Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)	AUC ↑2,5-fach C_{max} ↑2,5-fach	
Fluconazol	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Amprenavir, Fosamprenavir	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	

		Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Votubia wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten mindestens nach 1 Woche bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (die Wirkung variiert stark).	Die Kombination sollte vermieden werden.
***Starke und moderate* CYP3A4-Induktoren**		
Rifampicin	AUC ↓63% (Bereich 0-80%) C_{max} ↓58% (Bereich 10-70%)	Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. *Für Patienten mit renalem Angiomyolipom assoziiert mit TSC:* Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Induktors benötigen, sollte eine Dosiserhöhung von Votubia von 10 mg/Tag auf bis zu 20 mg/Tag in Einzelschritten von 5 mg oder weniger, gegeben an den Tagen 4 und 8 nach erstmaliger Gabe des Induktors, erwogen werden. Diese Dosis von Votubia ist berechnet im Hinblick auf die Anpassung der AUC an den Bereich, der ohne Induktoren beobachtet wurde. Es gibt jedoch keine klinischen Daten zu dieser Dosisanpassung. Wenn die Behandlung mit dem starken Induktor abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De-Induktion der Enzyme), bevor auf die vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung gegebene Votubia-Dosierung zurückgekehrt wird (siehe auch Therapeutisches Arzneimittelmonitoring in Abschnitt 4.2).
Dexamethason	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	

		Für Patienten mit SEGA assoziiert mit TSC: Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren erhalten, benötigen unter Umständen eine höhere Votubia-Dosis, um dieselbe Exposition zu erzielen wie Patienten, die keine starken Induktoren bekommen. Die Dosis sollte titriert werden, um Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml zu erreichen. Wenn die Konzentration unter 5 ng/ml liegt, kann die tägliche Dosis alle 2 Wochen um 2,5 mg erhöht werden, wobei die Talkonzentrationen und die Verträglichkeit vor der Erhöhung zu überprüfen sind. Bei zusätzlicher Gabe eines weiteren starken CYP3A4-Induktors ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem weiteren Induktor bestimmt werden. Um die Ziel-Talkonzentration zu erreichen, ist die Dosis gegebenenfalls in Schritten von 2,5 mg anzupassen. Beim Absetzen eines oder mehrerer starker CYP3A4-Induktoren ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2 Wochen nach Absetzen eines oder mehrerer starker CYP3A4-Induktoren bestimmt werden. Wenn alle starken Induktoren abgesetzt werden, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De-Induktion der Enzyme), bevor auf die vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung gegebene Votubia-Dosierung zurückgekehrt wird. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten unter Berücksichtigung der natürlichen Abbauzeit der induzierten Enzyme nach 2 bis 4 Wochen bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus verändert werden können

Basierend auf *In-vitro*-Ergebnissen lassen die systemischen Konzentrationen, die nach täglicher oraler Gabe von 10 mg beobachtet wurden, die Inhibierung von p-GP, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich erscheinen. Jedoch kann die Inhibierung von CYP3A4 und p-GP im Darm nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie zu Wechselwirkungen bei Gesunden zeigte, dass die gleichzeitige Gabe einer oralen Midazolam-Dosis, einem empfindlichen CYP3A-Substrat, mit Everolimus zu einer Zunahme der C_{max} von Midazolam um 25% und der $AUC_{(0\text{-}inf)}$ von Midazolam um 30% führte. Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf die Hemmung von intestinalem CYP3A4 durch Everolimus zurückzuführen. Daher könnte Everolimus die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig gegebenen oralen CYP3A4-Substraten beeinflussen. Ein klinisch relevanter Effekt auf die Exposition von systemisch gegebenen CYP3A4-Substraten ist jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

In EXIST-3 (Studie CRAD001M2304) erhöhte die Gabe von Everolimus die Konzentrationen der Antiepileptika Carbamazepin, Clobazam und des Clobazam-Metaboliten N-Desmethylclobazam um etwa 10%. Die Erhöhung der Konzentrationen dieser Antiepileptika ist möglicherweise klinisch nicht bedeutsam, aber für Antiepileptika mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Carbamazepin, können Dosisanpassungen in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Everolimus hatte keinen Einfluss auf die Konzentrationen von Antiepileptika, die Substrate von CYP3A4 sind (Clonazepam, Diazepam, Felbamat und Zonisamid).

Gleichzeitige Anwendung von ACE--Hemmern

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioödeme bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Während der Behandlung mit Votubia ist die Immunreaktion auf die Impfung möglicherweise beeinträchtigt und Impfungen können deshalb weniger wirksam sein. Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Votubia vermieden werden. Beispiele für Lebendimpfstoffe sind: intranasal angewendete Influenza-, Masern-, Mumps-, Röteln-, orale Polio-, BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-, Gelbfieber-, Varizellen- und Typhus-TY21a-Vakzine.

Strahlentherapie

Eine Verstärkung der Toxizität einer Strahlentherapie wurde bei Patienten berichtet, die Everolimus erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach der Behandlung mit Everolimus eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. nicht östrogenhaltige hormonelle Methoden der Geburtenkontrolle, Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis, Hysterektomie, Tubenligatur, vollständige Abstinenz, Barriere-Methoden [zum Einnehmen, zur Injektion oder Implantation], intrauterine Methoden [IUD] und/oder Sterilisation von Mann oder Frau) anwenden.

Männlichen Patienten sollte nicht untersagt werden, Kinder zu zeugen.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Everolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Embryo- und Fetustoxizität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Everolimus wird während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Im Tierexperiment gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten jedoch leicht in die Milch laktierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollten Frauen, die Everolimus einnehmen, während der Behandlung und 2 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, allerdings wurde bei weiblichen Patienten sekundäre Amenorrhoe und damit verbunden eine Störung des Gleichgewichts von luteinisierendem Hormon (LH)/follikelstimulierendem Hormon (FSH) beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Beobachtungen zum männlichen und weiblichen Reproduktionssystem). Präklinische Befunde deuten darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Everolimus beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Votubia hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn während der Behandlung mit Votubia Müdigkeit auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte pivotale Studien der Phase III, mit einer doppelblinden und offenen Behandlungsperiode, sowie eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie haben zum Sicherheitsprofil von Votubia beigetragen (n=612, einschließlich 409 Patienten unter 18 Jahren; mediane Exposition 36,8 Monate [Spannweite 0,5 bis 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie. In der Studie wurde eine Begleittherapie mit niedriger bzw. hoher Everolimus-Exposition (niedriger Talspiegel [NT] im Bereich von 3 bis 7 ng/ml [n=117] und hoher Talspiegel [HT] im Bereich von 9 bis 15 ng/ml [n=130]) bei Patienten mit TSC und partiellen refraktären Krampfanfällen, die 1 bis 3 Antiepileptika erhielten, mit Placebo (n=119) verglichen. Die mediane Dauer der doppelblinden Studienphase betrug 18 Wochen. Die kumulative, mediane Exposition von Votubia (361 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 30,4 Monate (Spannweite 0,5 bis 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Everolimus (n=79) versus Placebo (n=39) bei Patienten mit TSC plus renalem Angiomyolipom (n=113) oder sporadischer Lymphangioleiomyomatose (LAM) und renalem Angiomyolipom (n=5). Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung betrug in der Studie 48,1 Wochen (Spannweite: 2 bis 115) für Patienten unter Votubia und 45,0 Wochen (Spannweite: 9 bis 115) für Patienten unter Placebo. Die kumulative mediane Exposition von Votubia (112 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 46,9 Monate (Spannweite: 0,5 bis 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Everolimus (n=78) versus Placebo (n=39) bei Patienten mit TSC und SEGA ohne Altersbeschränkung. Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung in der Studie betrug 52,2 Wochen (Spannweite: 24 bis 89) für Patienten, die Votubia erhielten, und 46,6 Wochen (Spannweite: 14 bis 88) für Patienten, die Placebo erhielten. Die kumulative mediane Exposition von Votubia (111 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 47,1 Monate (Spannweite: 1,9 bis 58,3).
- CRAD001C2485: Hierbei handelt es sich um eine prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie mit Everolimus bei Patienten mit SEGA (n=28). Im Median betrug die Exposition 67,8 Monate (Spannweite: 4,7 bis 83,2).

Die unerwünschten Ereignisse, die nach der Überprüfung und medizinischen Bewertung aller unerwünschten Ereignisse in den oben genannten Studien mit der Anwendung von Votubia in Zusammenhang gebracht werden (Nebenwirkungen), werden nachfolgend beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥10%) aus den zusammengefassten Sicherheitsdaten sind (in absteigender Häufigkeit): Stomatitis, Pyrexie, Nasopharyngitis, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Husten, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Amenorrhoe, Akne, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Sinusitis, unregelmäßige Menstruation, Pharyngitis, verminderter Appetit, Müdigkeit, Hypercholesterinämie und Hypertonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen 3.-4. Grades (Häufigkeit ≥1%) waren Pneumonie, Stomatitis, Amenorrhoe, Neutropenie, Pyrexie, unregelmäßige Menstruation, Hypophosphatämie, Diarrhö und Zellulitis. Die Einstufung erfolgt nach CTCAE Version 3.0 und 4.03.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen auf der Basis der zusammengefassten Daten von Patienten unter Everolimus in den drei TSC-Studien (einschließlich der doppelblinden und der offenen Extension, soweit zutreffend). Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die in TSC-Studien berichtet wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie[a], Harnwegsinfektionen, Sinusitis, Pharyngitis
Häufig	Otitis media, Zellulitis, Streptokokken-Pharyngitis, virale Gastroenteritis, Gingivitis
Gelegentlich	Herpes zoster, Sepsis, virale Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit, Hypercholesterinämie
Häufig	Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit, Aggression, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Dysgeusie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten
Häufig	Epistaxis, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Stomatitis[b], Durchfall, Erbrechen
Häufig	Obstipation, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Blähungen, Zahnschmerzen, Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag[c], Akne
Häufig	Hauttrockenheit, akneförmige Dermatitis, Pruritus, Alopezie
Gelegentlich	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Amenorrhoe[d], unregelmäßige Menstruation[d]
Häufig	Menorrhagie, Ovarialzysten, Vaginalblutungen
Gelegentlich	Verzögerte Menstruation[d]

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Pyrexie, Müdigkeit
Untersuchungen	
Häufig	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Anstieg des luteinisierenden Hormons im Blut, Gewichtsverlust
Gelegentlich	Anstieg des follikelstimulierenden Hormons im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt[e]	Strahleninduzierte Reaktionen (*Radiation-Recall-Syndrom*), Verstärkung strahleninduzierter Reaktionen

[a] Einschließlich *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP)
[b] Einschließlich (sehr häufig) Stomatitis, Mundulzera, aphthöse Ulzera, (häufig) Zungenulzera, Lippenulzera und (gelegentlich) Zahnfleischschmerzen, Glossitis
[c] Einschließlich (sehr häufig) Hautausschlag; (häufig) erythematöser Hautausschlag, Erythem und (gelegentlich) generalisierter Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag
[d] Die Häufigkeit beruht auf der Anzahl der Frauen zwischen 10 und 55 Jahren während der Behandlung in den zusammengefassten Daten
[e] Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung identifiziert wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien war Everolimus mit dem Auftreten von schweren Fällen einer Hepatitis-B-Reaktivierung, auch mit tödlichem Ausgang, verbunden. Das Wiederauftreten einer Infektion ist eine erwartete Reaktion während der Immunsuppression.

In klinischen Studien und in der Spontanerfassung nach Markteinführung wurde Everolimus mit dem Auftreten von Nierenversagen (einschließlich letalem Ausgang), Proteinurie und einer Erhöhung des Serumkreatinins in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien war Everolimus mit Blutungs-Ereignissen verbunden. Selten wurden tödliche Ausgänge in onkologischen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden keine schweren Fälle von renalen Blutungen bei TSC berichtet.

In klinischen Studien und in Spontanberichten nach Markteinführung wurde Everolimus mit Fällen einer *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP), einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4), in Verbindung gebracht.

Weitere relevante Nebenwirkungen, die in onkologischen klinischen Studien und der Spontanerfassung nach Markteinführung beobachtet wurden, waren Herzinsuffizienz, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Wundheilungsstörungen und Hyperglykämie.

In klinischen Studien und Spontanberichten nach Markteinführung wurden Angioödeme mit und ohne gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

In der pivotalen Phase-II-Studie waren 22 der 28 und in der pivotalen Phase-III-Studie 101 der 117 untersuchten SEGA-Patienten unter 18 Jahre alt. In der pivotalen Phase-III-Studie an Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen waren 299 der 366 untersuchten Patienten unter 18 Jahre alt. Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren im Allgemeinen konsistent mit den bei Erwachsenen beobachteten, mit Ausnahme von Infektionen, über die bei Kindern unter 6 Jahren häufiger und mit höherem Schweregrad berichtet wurde. Insgesamt hatten 49 von 137 Patienten (36%) unter 6 Jahren Infektionen des Schweregrads 3 bzw. 4 im Vergleich zu 53 von 272 Patienten (19%) im Alter zwischen 6 und <18 Jahren und 27 von 203 Patienten (13%) ≥18 Jahren. Bei 409 Patienten unter 18 Jahren, die Everolimus erhalten hatten, wurden zwei Todesfälle wegen Infektionen berichtet.

Ältere

In der gemeinsamen Auswertung der onkologischen Sicherheitsdaten waren 37% der Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, mindestens 65 Jahre alt. Die Anzahl an onkologischen Patienten mit Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen von Everolimus führten, war bei Patienten ab 65 Jahren höher (20% versus 13%). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Pneumonitis (einschließlich interstitielle Lungenkrankheit), Müdigkeit, Dyspnoe und Stomatitis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Im Falle des Verdachts einer Überdosierung ist es sehr wichtig, die Blutspiegel von Everolimus zu bestimmen. In allen Fällen einer Überdosierung sollten allgemeine, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Everolimus wird als nicht ausreichend dialysierbar eingestuft (weniger als 10% wurden während 6 Stunden Hämodialyse entfernt).

Kinder und Jugendliche

Eine sehr begrenzte Zahl pädiatrischer Patienten erhielten eine Dosis größer 10 mg/m^2/Tag. In diesen Fällen wurden keine Anzeichen einer akuten Toxizität beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EG02

Wirkmechanismus

Everolimus ist ein selektiver mTOR-(*mammalian Target of Rapamycin*-)Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor-4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Everolimus kann den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) reduzieren. Bei Patienten mit TSC erhöht die Behandlung mit Everolimus die VEGF-A- und verringert die VEGF-D-Spiegel. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es *in vitro* und *in vivo* die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert.

Der mTORC1-Signalweg wird hauptsächlich von den beiden Tumorsuppressorgenen Tuberin-Sklerose-Komplex 1 und 2 (TSC1, TSC2) reguliert. Bei einem Funktionsverlust von TSC1 oder TSC2 kommt es zu erhöhten Spiegeln der rheb-GTPase, die zur ras-Familie gehört und mit dem mTORC1-Komplex interagiert, wodurch dieser aktiviert wird. Die mTORC1-Aktivierung führt zu einer stromabwärts gelegenen Signalkaskade, unter anderem auch zur Aktivierung der S6-Kinasen. Beim TSC-Syndrom kommt es durch inaktivierende Mutationen des TSC1- oder TSC2-Gens im ganzen Körper zur Bildung von Hamartomen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Renales Angiomyolipom assoziiert mit TSC
EXIST-2 (Studie CRAD001M2302), eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Votubia bei Patienten mit TSC und renalem Angiomyolipom zu untersuchen. Für den Studieneinschluss musste mindestens ein Angiomyolipom von ≥3 cm im größten Durchmesser im CT/MRT (basierend auf der lokalen radiologischen Auswertung) vorhanden sein.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Angiomyolipom-Ansprechrate auf der Basis der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung. Die Auswertung wurde nach der Anwendung von enzym-induzierenden Antiepileptika bei Randomisierung (ja/nein) stratifiziert.

Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten die Dauer bis zur Progression des Angiomyolipoms und die Ansprechrate von Hautläsionen.

Es wurden insgesamt 118 Patienten randomisiert (79 auf 10 mg Votubia täglich und 39 auf Placebo). Im Median lag das Alter bei 31 Jahren (Spanne 18 bis 61 Jahre, 46,6% waren bei Einschluss jünger als 30 Jahre). 33,9% waren Männer und 89,0% Kaukasier. Von den eingeschlossenen Patienten hatten 83,1% Angiomyolipome von ≥4 cm (28,8% ≥8 cm), 78,0% beidseitige Angiomyolipome, und bei 39,0% wurde eine Nierenembolisation/Nephrektomie durchgeführt. 96,6% hatten zu Studienbeginn Hautläsionen, und 44,1% hatten target-SEGAs (mindestens ein SEGA ≥1 cm im größten Durchmesser).

Die Ergebnisse zeigten, dass der primäre Endpunkt hinsichtlich bestes gesamtes Ansprechen der Angiomyolipoma mit Ansprechraten von 41,8% (95%-KI: 30,8; 53,4) im Votubia-Arm und 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm (p<0,0001) erreicht wurde (Tabelle 4).

Patienten, die ursprünglich mit Placebo behandelt wurden, konnten zum Zeitpunkt der Angiomyolipom-Progression und nach Bestätigung, dass die Behandlung mit Everolimus einer Behandlung mit Placebo überlegen ist, auf Everolimus wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (4 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten) betrug die Exposition gegenüber Everolimus im Median 204,1 (von 2 bis 278) Wochen. Die beste gesamte Angiolipom-Ansprechrate erhöhte sich auf 58,0% (95%-KI: 48,3; 67,3), mit einer Krankheitsstabilitäts-Rate von 30,4% (Tabelle 4).

Bei den Patienten, die in der Studie mit Everolimus behandelt wurden, wurde kein Fall einer Nephrektomie aufgrund eines Angiomyolipoms und nur ein Fall einer renalen Embolisierung berichtet.

Tabelle 4 EXIST-2 – Angiomyolipom-Ansprechrate

	Primäre Analyse[3]			**Finale Analyse[4]**
	Votubia n=79	**Placebo n=39**	**p-Wert**	**Votubia n=112**
Primäre Auswertung				
Angiomyolipom-Ansprechrate[1,2] – %	41,8	0	<0,0001	58,0
95%-KI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Beste Angiomyolipom-Ansprechrate insgesamt - %				
Ansprechen	41,8	0		58,0
Krankheitsstabilität	40,5	79,5		30,4
Progression	1,3	5,1		0,9
Nicht auswertbar	16,5	15,4		10,7

1 Nach unabhängiger, zentraler radiologischer Auswertung
2 Das Ansprechen des Angiomyolipoms wurde durch eine erneute Untersuchung bestätigt. Das Ansprechen war definiert als ≥50% Reduktion des gesamten Angiomyolipomvolumens im Vergleich zum Ausgangswert sowie keine neuen Angiomyolipome von ≥1,0 cm im größten Durchmesser und keine Zunahme des Nierenvolumens von >20% vom geringsten Wert sowie keine Angiomyolipom-bedingte Blutung ≥ Grad 2.
3 Primäre Analyse der doppelblinden Phase.
4 Die finale Analyse schließt Patienten ein, die aus der Placebogruppe wechselten. Im Median betrug die Exposition gegenüber Everolimus 204,1 Wochen.

In allen ausgewerteten Untergruppen wurden bei der primären Wirksamkeitsanalyse konsistente Behandlungseffekte auf die Ansprechrate der Angiomyolipoma festgestellt (z. B. Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika versus keine Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika, Geschlecht, Alter und Rasse).

In der finalen Analyse verbesserte sich die Reduktion des Angiomyolipom-Volumens bei längerer Behandlung mit Votubia. In den Wochen 12, 96 und 192 wurde eine ≥30% Reduktion des Volumens bei 75,0%, 80,6% und 85,2% der behandelten Patienten beobachtet. Zugleich wurde zu den selben Zeitpunkten eine ≥50% Reduktion des Volumens bei 44,2%, 63,3% und 68,9% der behandelten Patienten beobachtet.

Die mediane Dauer bis zur Angiomyolipom-Progression betrug 11,4 Monate im Placebo-Arm und wurde im Everolimus-Arm nicht erreicht (HR 0,08; 95%-KI: 0,02; 0,37; p<0,0001). Eine Progression wurde bei 3,8% der Patienten im Everolimus-Arm und bei 20,5% im Placebo-Arm festgestellt. Der geschätzte progressionsfreie Anteil nach 6 Monaten betrug 98,4% im Everolimus-Arm und 83,4% im Placebo-Arm. In der finalen Analyse wurde die mediane Dauer bis zur Angiomyolipom-Progression nicht erreicht. Eine Angiomyolipom-Progression wurde bei 14,3% der Patienten beobachtet. Die geschätzten Raten zur Angiomyolipom-Progressions-Freiheit betrugen nach 24 und 48 Monaten 91,6% bzw. 83,1%.

In der primären Analyse wurden bei Hautläsionen Ansprechraten von 26,0% (95%-KI: 16,6; 37,2) im Votubia-Arm und 0% (95%-KI: 0,0; 9,5) im Placebo-Arm beobachtet (p=0,0002). In der finalen Analyse erhöhte sich die Ansprechrate bei Hautläsionen auf 68,2% (95%-KI: 58,5; 76,9), wobei für einen Patienten ein komplettes klinischen Ansprechen der Hautläsionen berichtet wurde und kein Patient eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen hatte.

In einer explorativen Analyse bei Patienten mit TSC mit Angiomyolipom, die auch ein SEGA hatten, betrug die SEGA-Ansprechrate (Anteil an Patienten mit ≥50% Verringerung des Volumens der Zielläsionen im Vergleich zur Baseline ohne Progression) bei der primären Analyse 10,3% im Everolimus-Arm (im Gegensatz zu keinem Ansprechen bei den 13 Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und eine SEGA-Läsion hatten) und erhöhte sich bei der finalen Analyse auf 48,0%.

Eine nachträgliche Subgruppenanalyse von EXIST-2 (Studie CRAD001M2302), die zum Zeitpunkt der primären Analyse durchgeführt wurde, zeigte, dass die Angiomyolipoma-Ansprechrate unterhalb eines Schwellenwerts von 5 ng/ml verringert ist (Tabelle 5).

Tabelle 5 EXIST-2 - Angiomyolipom-Ansprechrate nach zeitlich gemittelter C_{min} bei der primären Analyse

Zeitlich gemittelte C_{min}	Anzahl Patienten	Ansprechrate	95%-Konfidenz-Intervall
≤5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
>5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Unterschied[1]		-0,224	-0,475; 0,027

[1] Unterschied ist gleich „≤5 ng/ml“ minus „>5 ng/ml“

SEGA assoziiert mit TSC

Phase-III-Studie bei Patienten mit SEGA

EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Votubia versus Placebo, wurde mit SEGA-Patienten ohne Altersbeschränkung durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Votubia bzw. Placebo randomisiert. Für die Teilnahme an der Studie musste mindestens eine SEGA-Läsion von ≥1 cm im größten Durchmesser im MRT (basierend auf der lokalen radiologischen Auswertung) vorhanden sein. Außerdem waren für die Teilnahme serielle radiologische Nachweise des SEGA-Wachstums, das Vorhandensein einer neuen SEGA-Läsion ≥1 cm im größten Durchmesser oder die Entwicklung bzw. Verschlechterung eines Hydrocephalus erforderlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die SEGA-Ansprechrate basierend auf der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung. Die Auswertung wurde nach der Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika bei Randomisierung (ja/nein) stratifiziert.

Wichtige sekundäre Endpunkte, in hierarchischer Reihenfolge der Auswertung, waren die absolute Veränderung der Häufigkeit aller Krampfereignisse im 24-Stunden-EEG zwischen Baseline und Woche 24, die Zeit bis zur SEGA-Progression und die Ansprechrate von Hautläsionen.

Es wurden insgesamt 117 Patienten und zwar 78 auf Votubia und 39 auf Placebo randomisiert. Die beiden Therapiearme waren in Bezug auf die demografischen Angaben, die Charakteristika der Ausgangswerte der Erkrankung sowie früherer SEGA-Therapien im Allgemeinen gut ausgewogen. In der Gesamtpopulation waren 57,3% der Patienten männlich und 93,2% Kaukasier. Im Median betrug das Alter in der Gesamtpopulation 9,5 Jahre (Altersspanne im Votubia-Arm: 1,0 bis 23,9; Altersspanne im Placebo-Arm: 0,8 bis 26,6). Zu Studienbeginn waren 69,2% der Patienten im Alter zwischen 3 und <18 Jahren und 17,1% <3 Jahre alt.

79,5% der teilnehmenden Patienten hatten bilaterale SEGAs, 42,7% hatten ≥2 Ziel-SEGA-Läsionen, 25,6% Wachstumsverzögerung, bei 9,4% bestanden Hinweise auf eine tiefe parenchymale Invasion, bei 6,8% lag ein radiologischer Hydrocephalus-Befund vor und bei 6,8% war zuvor ein SEGA-bezogener Eingriff durchgeführt worden. 94,0% hatten zu Studienbeginn Hautläsionen und 37,6% renale target-Angiomyolipome-Läsionen (mindestens ein Angiomyolipom von ≥1 cm im größten Durchmesser).

Die mediane Dauer der verblindeten Studienbehandlung betrug 9,6 Monate (Spanne: 5,5 bis 18,1) für Patienten unter Votubia und 8,3 Monate (Spanne: 3,2 bis 18,3) für Patienten unter Placebo.

Die Ergebnisse zeigten, dass Votubia in Bezug auf den primären Endpunkt des besten gesamten SEGA-Ansprechens gegenüber Placebo überlegen war (p<0,0001). Die Ansprechraten betrugen 34,6% (95%-KI: 24,2; 46,2) für den Votubia-Arm im Vergleich zu 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm (Tabelle 6). Außerdem zeigten alle 8 Patienten im Votubia-Arm mit radiologischem Hydrocephalus-Befund zur Baseline eine Abnahme des ventrikulären Volumens.

Patienten, die zu Beginn mit Placebo behandelt wurden, konnten zum Zeitpunkt der SEGA-Progression und nachdem bekannt war, dass eine Behandlung mit Everolimus einer Behandlung mit Placebo überlegen war, auf Everolimus wechseln. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten, wurden bis zum Ausscheiden aus der Studie oder bis zum Studienende beobachtet. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die Exposition dieser Patienten im Median 204,9 Wochen (Spanne: 8,1 bis 253,7). Die beste SEGA-Ansprechrate erhöhte sich bei der finalen Analyse auf 57,7% (95%-KI: 47,9, 67,0).

Bei keinem Patienten war während des gesamten Studienverlaufs ein chirurgischer Eingriff wegen SEGA erforderlich.

Tabelle 6 EXIST-1 – SEGA-Ansprechen

	Primäranalyse[3]			**Finale Analyse[4]**
	Votubia n=78	**Placebo n=39**	**p-Wert**	**Votubia n=111**
SEGA-Ansprechrate[1,2] – (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95%-KI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Bestes SEGA-Ansprechen insgesamt – (%)				
Ansprechen	34,6	0		57,7
Stabile Erkrankung	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Nicht auswertbar	2,6	0		2,7

[1] nach unabhängiger, zentraler radiologischer Auswertung
[2] Das SEGA-Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung bestätigt. Das Ansprechen war definiert als ≥50% Reduktion des gesamten SEGA-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert und keine eindeutig dokumentierte Verschlechterung von nicht-target-SEGA-Läsionen und keine neuen SEGA-Läsionen von ≥1 cm im größten Durchmesser und keine Entwicklung oder Verschlechterung eines Hydrocephalus.
[3] Primäranalyse der doppelblinden Phase
[4] Die finale Analyse schließt Patienten ein, die von der Placebo- in die Verumgruppe überwechselten. Im Median betrug die Exposition gegenüber Everolimus 204,9 Wochen.

In allen ausgewerteten Subgruppen wurden bei der Primäranalyse konsistente Behandlungseffekte beobachtet (z. B. Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika versus keine Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika, Geschlecht und Alter).

Während der doppelblinden Phase war die Abnahme des SEGA-Volumens in den ersten 12 Behandlungswochen mit Votubia nachweisbar. 29,7% (22/74) der Patienten hatten eine Volumenreduktion um ≥50% und bei 73,0% (54/74) wurde eine Abnahme um ≥30% festgestellt. Eine anhaltende Abnahme wurde in Woche 24 nachgewiesen. 41,9% (31/74) der Patienten zeigten eine Reduktion um ≥50% und 78,4% (58/74) der Patienten eine Abnahme des SEGA-Volumens um ≥30%.

In der mit Everolimus behandelten Population der Studie (n=111), einschließlich der Patienten die aus der Placebogruppe überwechselten, sprach der Tumor bereits nach 12 Wochen unter Everolimus an, und das Ansprechen blieb zu späteren Zeitpunkten erhalten. Der Anteil an Patienten, die eine mindestens 50%ige Reduktion des SEGA-Volumens zeigten, betrug 45,9% (45/98) und 62,1% (41/66) in Woche 96 und 192 nach Beginn der Behandlung mit Everolimus. Der Anteil an Patienten, die eine mindestens 30%ige Reduktion des SEGA-Volumen zeigten, lag bei 71,4% (70/98) und 77,3% (51/66) in Woche 96 und 192 nach Beginn der Behandlung mit Everolimus.

Die Auswertung des ersten wichtigen sekundären Endpunkts (veränderte Häufigkeit der Krampfanfälle) lieferte keine eindeutigen Ergebnisse. Trotz der Tatsache, dass für die zwei folgenden sekundären Endpunkte (Zeit bis zur SEGA-Progression und Ansprechrate von Hautläsionen) positive Befunde festgestellt wurden, konnten sie deshalb formal nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden.

Die mediane Zeit bis zur SEGA-Progression basierend auf der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung wurde in keinem Therapiearm erreicht. Progressionen wurden nur im Placebo-Arm beobachtet (15,4%; p=0,0002). Der geschätzte progressionsfreie Anteil nach 6 Monaten betrug 100% im Votubia-Arm und 85,7% im Placebo-Arm. Die Langzeitbeobachtung der Patienten, die auf Everolimus randomisiert wurden, und der Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und später auf Everolimus wechselten, zeigte ein dauerhaftes Ansprechen.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse zeigte Votubia klinisch aussagekräftige Verbesserungen der Ansprechrate von Hautläsionen (p=0,0004). Die Ansprechraten betrugen im Votubia-Arm 41,7% (95%-KI: 30,2; 53,9) und im Placebo-Arm 10,5% (95%-KI: 2,9; 24,8). Bei der finalen Analyse erhöhte sich die Ansprechrate von Hautläsionen auf 58,1% (95%-KI: 48,1, 67,7).

Phase-II-Studie bei Patienten mit SEGA
Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Votubia bei Patienten mit SEGA wurde eine prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie (Studie CRAD001C2485) durchgeführt. Zur Aufnahme in die Studie war ein radiologischer Nachweis für ein SEGA-Wachstum auf mindestens 2 Aufnahmen erforderlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine durch unabhängige zentrale radiologische Beurteilung festgestellte Veränderung des SEGA-Volumens während der 6-monatigen Kernphase der Studie. Nach der Kernphase der Studie konnten die Patienten in eine Erweiterungsphase aufgenommen werden, in der das SEGA-Volumen alle 6 Monate beurteilt wurde.

Insgesamt wurden 28 Patienten mit Votubia behandelt; medianes Alter 11 Jahre (Spanne 3 bis 34), 61% männlich, 86% Kaukasier. 13 Patienten (46%) hatten ein sekundäres kleineres SEGA, das sich bei 12 Patienten im kontralateralen Ventrikel befand.

Das primäre SEGA-Volumen war nach 6 Monaten im Vergleich zum Behandlungsbeginn verringert (p<0,001 [siehe Tabelle 7]). Kein Patient entwickelte neue Läsionen, es trat keine Verschlechterung eines Hydrocephalus oder erhöhten intrakraniellen Drucks auf, und es waren keine chirurgischen Eingriffe oder andere Maßnahmen zur Behandlung des SEGA erforderlich.

Tabelle 7 Veränderung des primären SEGA-Volumens über die Zeit

SEGA-Volumen (cm^3)	Unabhängige zentrale Beurteilung						
	Ausgangswert n=28	**6 Monate n=27**	**12 Monate n=26**	**24 Monate n=24**	**36 Monate n=23**	**48 Monate n=24**	**60 Monate n=23**
Primäres Tumorvolumen							
Mittelwert (Standardabweichung)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spannweite	0,49–14,23	0,31–7,98	0,29–8,18	0,20–4,63	0,22–6,52	0,18–4,19	0,21–4,39
Reduktion vom Ausgangswert							
Mittelwert (Standardabweichung)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spannweite		0,06–6,25	0,02–6,05	-0,55–9,60	0,15–7,71	0,00–10,96	-0,74–9,84
Prozentuale Reduktion vom Ausgangswert, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100)	26 (100)	23 (95,8)	23 (100)	23 (95,8)	21 (91,3)
Keine Veränderung		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Wachstum		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Die Robustheit und Folgerichtigkeit der primären Analyse wurden untermauert durch:

– Veränderung des primären SEGA-Volumens gemäß Beurteilung durch lokalen Prüfer (p<0,001): bei 75,0% bzw. 39,3% der Patienten kam es zu einer Verminderung von ≥30% bzw. ≥50%.
– Veränderung des Gesamt-SEGA-Volumens gemäß unabhängiger zentraler Beurteilung (p<0,001) oder durch den lokalen Prüfer (p<0,001).

Ein Patient erfüllte die vorgegebenen Kriterien für einen Behandlungserfolg (Verminderung des SEGA-Volumens um >75%) und bei diesem Patienten wurde die Studienbehandlung vorübergehend abgesetzt. Bei der nächsten Untersuchung nach 4,5 Monaten war allerdings ein erneutes SEGA-Wachstum zu verzeichnen und die Behandlung wurde wieder aufgenommen.

Die Langzeitbeobachtung über eine Dauer von 67,8 Monaten im Median (Spannweite 4,7 bis 83,2) zeigte eine anhaltende Wirksamkeit.

Weitere Studien
Stomatitis ist die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Votubia berichtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In einer einarmigen Studie nach Markteinführung an postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (N=92) wurde eine topische Behandlung mit einer alkoholfreien, oralen Lösung mit 0,5 mg Dexamethason pro 5 ml, die als Mundspülung gegeben wurde, durchgeführt. Die Mundspülung wurde ab Behandlungsbeginn mit Afinitor (Everolimus, 10 mg/Tag) plus Exemestan (25 mg/Tag) 4-mal täglich während der ersten 8 Behandlungswochen angewendet, um die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis zu verringern. Die Inzidenz einer Stomatitis ≥ Grad 2 zu Woche 8 betrug 2,4 % (n=2/85 auswertbaren Patientinnen) und war niedriger als in der Vergangenheit berichtet. Die Inzidenz von Stomatitis Grad 1 lag bei 18,8 % (n=16/85). Es wurden keine Fälle einer Stomatitis des Schweregrades 3 oder 4 berichtet. Das Gesamtsicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit dem überein, was für Everolimus bei onkologischen Indikationen und bei TSC bekannt ist, mit Ausnahme einer leichten Zunahme der Häufigkeit von oraler Candidose, die bei 2,2 % (n=2/92) der Patientinnen berichtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votubia eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Angiomyolipom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votubia eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit refraktärer Epilepsie assoziiert mit TSC gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren werden Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Everolimus bei täglicher oraler Gabe von 5 und 10 mg Everolimus unter Nüchtern-Bedingungen oder nach einem leichten, fettfreien Imbiss nach einer medianen Zeitspanne von einer Stunde erreicht. Die C_{max} ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional. Everolimus ist ein Substrat und mäßiger Inhibitor von p-GP.

Beeinflussung durch Nahrung
Bei gesunden Probanden verminderte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Exposition gegenüber Votubia 10 mg Tabletten (ausgedrückt durch den AUC-Wert) um 22% und die maximale Blutkonzentration C_{max} um 54%. Bei Einnahme einer leichten Mahlzeit waren die AUC um 32% und die C_{max} um 42% reduziert.

Bei gesunden Probanden, die eine einzelne Dosis von 9 mg (3 x 3 mg) Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension eingenommen haben, verminderte eine sehr fettreiche Mahlzeit die AUC um 11,7% und die maximale Blutkonzentration C_{max} um 59,8%. Eine leichte Mahlzeit verringerte die AUC um 29,5% und die C_{max} um 50,2%.

Unabhängig von der Darreichungsform wurde 24 Stunden nach Einnahme keine Beeinflussung des Konzentrations-Zeit-Profils der Postabsorptionsphase durch Nahrungsmittel festgestellt.

Relative Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz
In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit war die $AUC_{0\text{-}inf}$ von 5 x 1 mg Everolimus-Tabletten, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu 5 x 1 mg Everolimus-Tabletten, gegeben als ganze Tabletten. Die C_{max} von 5 x 1 mg Everolimus-Tabletten in Suspension betrug 72% derjenigen von 5 x 1 mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

In einer Bioäquivalenzstudie war die $AUC_{0\text{-}inf}$ der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu 5 x 1 mg, gegeben als ganze Everolimus-Tabletten. Die C_{max} der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen betrug 64% derjenigen von 5 x 1 mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

Verteilung

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Everolimus beträgt im Bereich von 5 bis 5.000 ng/ml konzentrationsabhängig 17% bis 73%. Ungefähr 20% der Gesamtblutkonzentration an Everolimus befinden sich im Plasma von Krebspatienten unter Votubia 10 mg/Tag. Die Plasmaproteinbindung liegt bei Gesunden und Patienten mit mäßigen Leberschädigungen bei ungefähr 74%. Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug das Verteilungsvolumen V_d für das apparente zentrale Kompartiment 191 l und für das periphere Kompartiment 517 l.

Präklinische Studien an Ratten zeigen:

- Eine schnelle Aufnahme von Everolimus im Gehirn, gefolgt von einer langsamen Ausscheidung.
- Die radioaktiven Metaboliten von [3H]-Everolimus überwinden nicht signifikant die Blut-Hirn-Schranke.
- Eine dosisabhängige Aufnahme von Everolimus im Gehirn. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hypothese der Sättigung einer Efflux-Pumpe in kapillaren Endothelzellen des Gehirns.
- Die gleichzeitige Gabe des p-GP-Inhibitors Ciclosporin erhöht die Exposition von Everolimus im Kortex. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hemmung von p-GP an der Blut-Hirn-Schranke.

Es gibt keine klinischen Daten über die Verteilung von Everolimus im Gehirn beim Menschen. Präklinische Studien an Ratten zeigten sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe eine Verteilung im Gehirn.

Biotransformation

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und p-GP. Nach oraler Gabe ist Everolimus die wichtigste zirkulierende Komponente im menschlichen Blut. Im menschlichen Blut wurden sechs Hauptmetaboliten von Everolimus nachgewiesen, nämlich drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische, ringgeöffnete Produkte und ein Phosphatidylcholin-Konjugat von Everolimus. Diese Metaboliten wurden auch bei Tierspezies in Toxizitätsstudien gefunden und zeigten ungefähr 100-mal weniger Aktivität als Everolimus selbst. Deshalb wird davon ausgegangen, dass Everolimus den Hauptteil zur gesamten pharmakologischen Aktivität beiträgt.

Elimination

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren war die mittlere CL/F von Everolimus nach Gabe von 10 mg täglich 24,5 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Everolimus beträgt etwa 30 Stunden.

Es wurden keine spezifischen Exkretionsstudien bei Krebspatienten durchgeführt, jedoch sind Daten aus Studien mit Transplantationspatienten verfügbar. Nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus zusammen mit Ciclosporin wurden 80% der Radioaktivität in den Fäzes gefunden, während 5% mit dem Urin ausgeschieden wurden. Die Muttersubstanz konnte weder im Urin noch in den Fäzes nachgewiesen werden.

Steady-State-Pharmakokinetik

Nach Gabe von Everolimus an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren war die *Steady-State*-$AUC_{0-\tau}$ im Bereich von 5 bis 10 mg/Tag dosisproportional. Der *Steady-State* wurde innerhalb von 2 Wochen erreicht. Die C_{max} ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional. t_{max} wird 1 bis 2 Stunden nach Gabe erreicht. Im *Steady-State* gab es eine signifikante Korrelation zwischen $AUC_{0-\tau}$ und dem Talspiegel vor der Gabe.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Votubia wurden in zwei Studien mit Einmalgabe von Votubia-Tabletten an 8 und 34 erwachsenen Probanden mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht.

In der ersten Studie war die durchschnittliche AUC von Everolimus bei 8 Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) doppelt so hoch wie bei 8 Probanden mit normaler Leberfunktion.

In der zweiten Studie mit 34 Probanden mit unterschiedlichem Ausmaß an Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion gab es eine 1,6-fach, 3,3-fach bzw. 3,6-fach erhöhte Exposition (z. B. AUC_{0-inf}) bei Probanden mit leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) bzw. schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung.

Die Simulation der Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe unterstützt die Dosierungsempfehlung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Abhängigkeit ihres Child-Pugh-Status.

Basierend auf den Ergebnissen dieser beiden Studien wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
In einer populationspharmakokinetischen Analyse von 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde kein signifikanter Einfluss der Kreatinin-Clearance (25-178 ml/min) CL/F von Everolimus gefunden. Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde durch Nierenschädigungen nach der Transplantation (Bereich der Kreatinin-Clearance 11-107 ml/min) nicht beeinflusst.

Kinder und Jugendliche
Bei Patienten mit SEGA war die C_{min} von Everolimus innerhalb des Dosisbereichs von 1,35 mg/m^2 bis 14,4 mg/m^2 in etwa dosisproportional.

Bei Patienten mit SEGA lagen die geometrischen Mittelwerte der auf mg/m^2 normalisierten C_{min}-Werte bei Patienten unter 10 Jahren bzw. bei Patienten zwischen 10 und 18 Jahren um 54% bzw. 40% unter denen, die bei Erwachsenen (über 18 Jahre) beobachtet wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Elimination von Everolimus bei jüngeren Patienten höher ist. Begrenzte Daten bei Patienten unter 3 Jahren (n=13) deuten darauf hin, dass die KOF-normalisierte Clearance bei Patienten mit geringer KOF (KOF von 0,556 m^2) ca. doppelt so hoch ist wie bei Erwachsenen. Es wird daher angenommen, dass der *Steady-State* bei Patienten unter 3 Jahren früher erreicht werden könnte (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen).

Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde nicht bei Patienten unter 1 Jahr untersucht. Es wird jedoch berichtet, dass die CYP3A4-Aktivität bei der Geburt reduziert ist und während des ersten Lebensjahrs ansteigt. Dies könnte die Clearance bei dieser Patientenpopulation beeinflussen.

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit 111 Patienten mit SEGA im Alter zwischen 1,0 und 27,4 Jahren (einschließlich 18 Patienten im Alter zwischen 1 und unter 3 Jahren und einer KOF zwischen 0,42 m^2 und 0,74 m^2) zeigte, dass die KOF-normalisierte Clearance im Allgemeinen bei jüngeren Patienten erhöht ist. Populationspharmakokinetische Modellsimulationen zeigten, dass eine Anfangsdosis von 7 mg/m^2 erforderlich wäre, um bei Patienten unter 3 Jahren eine C_{min} zu erreichen, die innerhalb der Spanne von 5 bis 15 ng/ml liegt. Deshalb wird für Patienten mit SEGA im Alter zwischen 1 und unter 3 Jahren eine höhere Anfangsdosis von 7 mg/m^2 empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Ethnische Zugehörigkeit
Die orale Clearance (CL/F) ist bei japanischen und kaukasischen Krebspatienten mit ähnlicher Leberfunktion vergleichbar. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die orale Clearance (CL/F) bei Transplantationspatienten mit schwarzer Hautfarbe im Durchschnitt um 20% höher.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde bei Mäusen, Ratten, Zwergschweinen, Affen und Kaninchen untersucht. Die Hauptzielorgane waren männliche und weibliche Fortpflanzungssysteme (Degeneration der Tubuli seminiferi, reduzierte Spermienanzahl in den Nebenhoden und Uterusatrophie) bei mehreren Spezies; Lunge (erhöhte Anzahl von Alveolarmakrophagen) bei Ratten und Mäusen; Pankreas (Degranulation und Vakuolisierung exokriner Zellen bei Affen bzw. Zwergschweinen sowie Degeneration von Inselzellen bei Affen) und Augen (Trübungen des vorderen Nahtsterns der Linse) nur bei Ratten. Geringfügige Nierenveränderungen fanden sich bei Ratten (vermehrte, altersabhängige Lipofuszin-Ablagerungen im Tubulusepithel, vermehrte Hydronephrose) und bei Mäusen (Verschlechterung von Hintergrundläsionen). Es gab keine Hinweise auf Nierentoxizität bei Affen und Zwergschweinen.

Everolimus schien Grunderkrankungen (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virus-Infektionen im Plasma und im Herzen bei Affen, Kokzidienbefall im Gastrointestinaltrakt bei Zwergschweinen, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) spontan zu verschlechtern. Diese Erscheinungen wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionen im Bereich der therapeutischen Exposition oder darüber beobachtet, mit Ausnahme der Befunde bei Ratten, die aufgrund einer hohen Gewebeverteilung unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.

In einer Studie zur männlichen Fertilität an Ratten zeigte sich ab einer Dosierung von 0,5 mg/kg ein Effekt auf die Hodenmorphologie. Die Spermienbeweglichkeit, die Spermienzahl und die Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg, im Bereich der therapeutischen Exposition, vermindert und führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität. Es gab Anzeichen auf eine Reversibilität.

In Tierstudien zur Reproduktion war die weibliche Fertilität nicht beeinflusst. Die orale Gabe von ≥0,1 mg/kg Everolimus (ungefähr 4% der AUC_{0-24h} bei Patienten, die 10 mg täglich erhalten) an weibliche Ratten führte jedoch zu einer Zunahme von Präimplantations-Verlusten.

Everolimus konnte die Plazentaschranke überwinden und hatte eine toxische Wirkung auf den Fetus. Bei Ratten verursachte Everolimus bei systemischer Exposition unterhalb der therapeutischen Exposition Embryo-/Fetotoxizität, welche sich als Mortalität und vermindertes Gewicht des Fetus manifestierte. Die Inzidenz von Skelettveränderungen und Missbildungen (z. B. Sternumspalte) war bei Dosen von 0,3 und 0,9 mg/kg erhöht. Bei Kaninchen wurde Embryotoxizität in Form einer erhöhten Häufigkeit von Resorptionen im späten Stadium beobachtet.

In Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten umfasste die systemische Toxizität Folgendes: verringerte Gewichtszunahme, verminderte Nahrungsaufnahme und verzögertes Erreichen bestimmter Entwicklungsstufen; nach Absetzen der Verabreichung kam es zu einer teilweisen oder vollständigen Erholung. Mit der potenziellen Ausnahme des rattenspezifischen Linsenbefundes (wobei junge Tiere anfälliger zu sein schienen) gibt es im Vergleich zu erwachsenen Tieren anscheinend keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit juveniler Tiere für die unerwünschten Wirkungen von Everolimus. Eine Toxizitätsstudie an juvenilen Affen ergab keine Hinweise auf irgendeine relevante Toxizität.

Genotoxizitätsstudien mit relevanten genotoxischen Endpunkten zeigten keine Hinweise auf eine klastogene oder mutagene Aktivität. Bei einer Gabe von Everolimus an Mäuse und Ratten für eine Dauer von bis zu zwei Jahren zeigte sich kein onkogenes Potenzial bis zu den höchsten Dosen, die dem 4,3- bzw. 0,2-Fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Crospovidon (Typ A)
Lactose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC-perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 Tabletten.

<u>Votubia 2,5 mg Tabletten</u>

Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten.

<u>Votubia 5 mg Tabletten</u>

Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten.

<u>Votubia 10 mg Tabletten</u>

Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Everolimus bei topischer Exposition resorbiert wird. Daher sollten Pflegekräfte den Kontakt mit der Suspension vermeiden. Vor und nach Zubereitung der Suspension sollten die Hände gründlich gewaschen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Votubia 2,5 mg Tabletten

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg Tabletten

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg Tabletten

EU/1/11/710/006-008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. September 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 0,98 mg Lactose.

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1,96 mg Lactose.

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 3 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2,94 mg Lactose.

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 5 mg Everolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 4,90 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 7,1 mm Durchmesser, einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D1“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 9,1 mm Durchmesser, einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D2“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 10,1 mm Durchmesser, einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D3“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit ca. 12,1 mm Durchmesser, einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe, mit der Prägung „D5“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Refraktäre Krampfanfälle in Zusammenhang mit einer tuberösen Sklerose (*tuberous sclerosis complex*, TSC)

Votubia wird als Begleittherapie bei Patienten ab 2 Jahren mit refraktären partiellen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundäre Generalisierung, in Zusammenhang mit TSC angewendet.

Subependymales Riesenzellastrozytom (*subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA) in Zusammenhang mit TSC

Votubia wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit SEGA in Zusammenhang mit TSC angewendet, die eine therapeutische Maßnahme benötigen, für die aber ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

Der Nachweis beruht auf der Auswertung der Veränderung des SEGA-Volumens. Ein weiterer klinischer Nutzen, wie eine Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome, wurde nicht gezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Votubia sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TSC und mit therapeutischem Arzneimittelmonitoring besitzt.

Dosierung

Zur Erzielung der optimalen therapeutischen Wirkung ist eine sorgfältige Dosistitration notwendig. Wirksame und verträgliche Dosierungen sind je nach Patient unterschiedlich. Eine gleichzeitige antiepileptische Therapie kann den Metabolismus von Everolimus beeinflussen und zu dieser Variabilität beitragen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Dosierung wird individuell auf der Grundlage der Körperoberfläche (KOF) mit der Dubois-Formel berechnet. Das Gewicht (W) ist in Kilogramm und die Körpergröße (H) in Zentimeter angegeben:

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

Initialdosis und Ziel-Talkonzentrationen bei SEGA assoziiert mit TSC
Die empfohlene Initialdosis von Votubia zur Behandlung von Patienten mit SEGA beträgt 4,5 mg/m^2. Auf der Basis von pharmakokinetischen Simulationen (siehe Abschnitt 5.2) wird für Patienten im Alter zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren eine Anfangsdosis von 7 mg/m^2 empfohlen. Um die gewünschte Dosierung zu erhalten, können Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in verschiedenen Stärken kombiniert werden.

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit SEGA entsprechen jenen für Erwachsene mit SEGA, außer bei Patienten im Alter zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren und für solche mit Leberfunktionsstörungen (siehe im folgenden Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2).

Initialdosis und Ziel-Talkonzentrationen bei TSC mit refraktären Krampfanfällen
Die empfohlene Initialdosis von Votubia zur Behandlung von Patienten mit Krampfanfällen ist in Tabelle 1 gezeigt. Um die gewünschte Dosis zu erhalten, können verschiedene Stärken von Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kombiniert werden.

Tabelle 1 Initialdosis von Votubia für Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen

Alter	**Initialdosis ohne gleichzeitige Gabe eines CYP3A4/P-GP-Induktors**	**Initialdosis bei gleichzeitiger Gabe eines CYP3A4/ P-GP-Induktors**
< 6 Jahre	6 mg/m^2	9 mg/m^2
≥ 6 Jahre	5 mg/m^2	8 mg/m^2

Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Krampfanfällen entsprechen jenen für Erwachsene, außer bei Patienten im Alter ab 2 Jahren und bis unter 6 Jahren (siehe Tabelle 1 darüber) und für solche mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt „Leberfunktionsstörungen“ und Abschnitt 5.2).

Überwachung der Dosis
Die Talkonzentrationen von Everolimus im Vollblut sollten mindestens 1 Woche nach Beginn der Behandlung bestimmt werden. Die Dosierung ist so einzustellen, dass Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml erreicht werden. Die Dosis kann in Abhängigkeit von der Verträglichkeit erhöht werden, um eine höhere Talkonzentration innerhalb des Zielbereichs und damit eine optimale Wirksamkeit zu erzielen.

Titration
Die individualisierte Dosierung sollte durch Erhöhung der Dosis in Schritten von 1 bis 4 mg titriert werden, um die Ziel-Talkonzentration für ein optimales klinisches Ansprechen zu erreichen. Bei der Planung der Dosistitration sind Wirksamkeit, Sicherheit, Begleittherapie und die aktuelle Talkonzentration zu berücksichtigen. Als Grundlage für die individuelle Dosistitration kann eine einfache Verhältnisgleichung verwendet werden:

Neue Everolimus-Dosis = aktuelle Dosis x (Zielkonzentration / aktuelle Konzentration)

Ein Beispiel: Bei einem Patienten beträgt die an die KOF angepasste aktuelle Dosis 4 mg, mit einer Konzentration von 4 ng/ml im *Steady-State*. Um eine Zielkonzentration oberhalb der unteren C_{min}-Grenze von 5 ng/ml zu erreichen, also z. B. 8 ng/ml, würde die neue Everolimus-Dosis 8 mg betragen (eine Erhöhung um 4 mg gegenüber der aktuellen Tagesdosis).

Langzeitbeobachtung
Bei Patienten mit TSC, die ein SEGA haben, sollte etwa 3 Monate nach Beginn der Votubia-Therapie das SEGA-Volumen bestimmt und die Dosis ggf. angepasst werden. Hierbei sind Veränderungen des SEGA-Volumens, die entsprechenden Talkonzentrationen sowie die Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit TSC, die ein SEGA haben, und bei Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen sind, sobald eine stabile Dosis erreicht wurde, für die Dauer der Behandlung die Talkonzentrationen alle 3 bis 6 Monate bei Patienten mit sich ändernder KOF oder alle 6 bis 12 Monate bei Patienten mit stabiler KOF zu überprüfen.

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

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern zum nächsten Einnahmezeitpunkt die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

Dosisanpassungen wegen Nebenwirkungen
Die Handhabung von schweren und/oder intolerablen, vermuteten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Dosis und/oder eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie mit Votubia erforderlich machen. Bei Nebenwirkungen mit Grad 1 ist üblicherweise keine Dosisanpassung erforderlich. Falls eine Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine um ca. 50% niedrigere Dosis als die zuvor verabreichte Tagesdosis empfohlen. Falls die Dosis auf einen Wert unterhalb der niedrigsten verfügbaren Stärke reduziert wird, sollte eine Gabe an jedem 2. Tag in Erwägung gezogen werden.

Tabelle 2 fasst Empfehlungen zur Dosisanpassung bei spezifischen Nebenwirkungen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia

Nebenwirkung	Schweregrad[1]	Empfehlungen zur Dosisanpassung von Votubia
Nicht-infektiöse Pneumonitis	Grad 2	Eine Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1 ist zu erwägen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Rückbildung kommt, ist die Behandlung abzubrechen.
	Grad 3	Behandlungsunterbrechung bis zur Rückbildung der Symptome auf ≤ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Stomatitis	Grad 2	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung. Wenn erneut eine Stomatitis 2. Grades auftritt, ist die Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Erholung auf ≤ Grad 1. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.

Andere nicht-hämatologische Toxizitäten (ausgenommen Stoffwechselereignisse)	Grad 2	Bei tolerierbarer Toxizität ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn die Toxizität nicht mehr tolerierbar ist, muss eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 erfolgen. Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung. Wenn die Toxizität erneut in Grad 2 auftritt, ist die Behandlung mit Votubia bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 zu unterbrechen. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1. Die erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung ist zu erwägen. Wenn erneut Toxizität mit Grad 3 auftritt, ist ein Abbruch in Erwägung zu ziehen.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Stoffwechselereignisse (z. B. Hyperglykämie, Dyslipidämie)	Grad 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.
Thrombozytopenie	Grad 2 (<75, ≥50x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥75x10^9/l). Erneute Gabe von Votubia in gleicher Dosierung.
	Grad 3 und 4 (<50x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 1 (≥75x10^9/l). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
Neutropenie	Grad 2 (≥1x10^9/l)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
	Grad 3 (<1, ≥0,5x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1x10^9/l). Erneute Gabe von Votubia in der gleichen Dosierung.
	Grad 4 (<0,5x10^9/l)	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1x10^9/l). Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
Febrile Neutropenie	Grad 3	Vorübergehende Unterbrechung der Behandlung bis zur Rückbildung auf ≤ Grad 2 (≥1,25x10^9/l) und kein Fieber. Erneute Behandlung mit Votubia mit einer im Vergleich zur ursprünglichen Tagesdosis um ca. 50% niedrigeren Dosierung.
	Grad 4	Absetzen von Votubia.

[1] Schweregrad entsprechend der „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0" des National Cancer Institutes (NCI).

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring
Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring der Everolimuskonzentrationen im Blut unter Verwendung einer validierten Testmethode ist **erforderlich**. Die Talkonzentrationen sollten mindestens 1 Woche nach Behandlungsbeginn, nach jeder Änderung der Dosis oder der Darreichungsform, nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) oder nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) (siehe im Folgenden unter „Leberfunktionsstörungen" und Abschnitt 5.2) bestimmt werden. Die Talkonzentrationen sollten 2 bis 4 Wochen nach Beginn oder Änderung einer Begleittherapie mit CYP3A4-Induktoren bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), da die natürliche Abbauzeit der induzierten Enzyme in Betracht gezogen werden muss. Falls möglich, sollten während der Behandlung immer dieselbe Bestimmungsmethode und das gleiche Labor für das therapeutische Arzneimittelmonitoring verwendet werden.

Wechseln der Darreichungsformen
Votubia ist in zwei Darreichungsformen erhältlich: Tabletten und Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Votubia Tabletten und Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind **nicht** austauschbar. Die beiden Darreichungsformen dürfen nicht kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Je nach Eignung für die zu behandelnde Indikation ist dieselbe Darreichungsform durchgehend zu verwenden.

Beim Wechsel der Darreichungsformen sollte die nächstmögliche Milligramm-Stärke der neuen Darreichungsform verwendet werden. Die Everolimus-Talkonzentration ist mindestens nach 1 Woche zu bestimmen (siehe Abschnitt „Therapeutisches Arzneimittelmonitoring" weiter oben).

Besondere Patientengruppen
Ältere
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Patienten unter 18 Jahren:
Votubia wird nicht empfohlen bei Patienten unter 18 Jahren mit SEGA oder refraktären Krampfanfällen und Leberfunktionsstörungen.

Patienten ab einem Alter von 18 Jahren:
- Leichte Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A): 75% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B): 50% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke).
- Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C): Votubia wird nur empfohlen, wenn der erwünschte Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt. In diesem Fall dürfen 25% der empfohlenen Startdosis, die auf der Grundlage der KOF berechnet wurde (gerundet auf die nächste Stärke), nicht überschritten werden.

Die Everolimus-Talspiegel im Gesamtblut sollten mindestens 1 Woche nach jeder Änderung im Leberstatus (Child-Pugh) bestimmt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil von Votubia bei Kindern unter einem Jahr mit TSC und SEGA ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Die Sicherheit, Wirksamkeit und das pharmakokinetische Profil von Votubia bei Kindern unter 2 Jahren mit TSC und refraktären Krampfanfällen ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigten keine Auswirkung von Votubia auf das Wachstum und die pubertäre Entwicklung.

Art der Anwendung

Votubia muss einmal täglich immer zur gleichen Tageszeit und dann immer entweder zusammen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen dürfen nur als Suspension eingenommen werden und dürfen nicht im Ganzen geschluckt, gekaut oder zerkleinert werden. Die Suspension kann entweder in einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder in einem kleinen Glas hergestellt werden. Es ist darauf zu achten, dass die gesamte Dosis eingenommen wird.

Die Suspension muss unmittelbar nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn sie nicht innerhalb von 30 Minuten bei Verwendung mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. nicht innerhalb von 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases eingenommen wird, ist die Suspension zu verwerfen und es muss eine neue Suspension zubereitet werden (siehe Abschnitt 6.3). Die Suspension ist nur mit Wasser herzustellen.

Weitere Hinweise zur Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Rapamycin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht infektiöse Pneumonitis

Bei der nicht infektiösen Pneumonitis handelt es sich um einen Klasseneffekt der Rapamycin-Derivate, einschließlich Everolimus. Fälle von nicht infektiöser Pneumonitis (einschließlich interstitieller Lungenerkrankung) wurden sehr häufig bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) unter Everolimus beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Einige Krankheitsfälle waren schwerwiegend und verliefen vereinzelt tödlich. Die Diagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die unspezifische respiratorische Anzeichen und Symptome wie Hypoxie, Pleuraerguss, Husten oder Dyspnoe zeigen, und bei welchen infektiöse, neoplastische und andere nicht medizinische Ursachen durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Opportunistische Infektionen, wie eine *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP), sollten als Differentialdiagnose einer nicht infektiösen Pneumonitis ausgeschlossen werden (siehe im folgenden Abschnitt „Infektionen“). Die Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verschlechternden respiratorischen Symptome unverzüglich zu melden.

Bei Patienten, die radiologisch sichtbare Veränderungen entwickeln, welche auf eine nicht infektiöse Pneumonitis hindeuten, jedoch wenige oder keine Symptome zeigen, kann die Behandlung mit Votubia ohne Dosisänderung fortgesetzt werden. Wenn mäßige Symptome auftreten, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden, bis eine Besserung der Symptome eingetreten ist.

Der Einsatz von Kortikosteroiden kann angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Votubia mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

In Fällen schwerer Symptome einer nicht infektiösen Pneumonitis sollte die Behandlung mit Votubia abgesetzt werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann bis zum Verschwinden der klinischen Symptome angezeigt sein. Danach kann die Behandlung mit Votubia entsprechend der individuellen klinischen Situation mit einer um ca. 50% reduzierten Tagesdosis wieder aufgenommen werden.

Bei Patienten, die Kortikosteroide zur Behandlung einer nicht infektiösen Pneumonitis benötigen, kann eine Prophylaxe gegen eine *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP) in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Everolimus hat immunsuppressive Eigenschaften und kann bei prädisponierten Patienten bakterielle, Pilz-, virale oder Protozoen-Infektionen, einschließlich Infektionen mit opportunistischen pathogenen Keimen, begünstigen (siehe Abschnitt 4.8). Lokale und systemische Infektionen, z. B. Pneumonie, andere bakterielle Infektionen, invasive Pilzinfektionen wie Aspergillose, Candidiasis oder *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP) und virale Infektionen, einschließlich der Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, sind bei Patienten unter Everolimus beschrieben worden. Einige dieser Infektionen waren schwerwiegend (z. B. bis hin zur Sepsis [einschließlich septischer Schock], respiratorischer oder Leberinsuffizienz) und verliefen vereinzelt bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten tödlich (siehe Abschnitt 4.8).

Ärzte und Patienten sollten über das erhöhte Infektionsrisiko während einer Therapie mit Votubia informiert sein. Vorbestehende Infektionen sollten angemessen behandelt und vollkommen abgeheilt sein, bevor die Behandlung mit Votubia begonnen wird. Während der Einnahme von Votubia ist aufmerksam auf Anzeichen einer Infektion zu achten. Wenn eine Infektion diagnostiziert wird, ist umgehend mit einer entsprechenden Behandlung zu beginnen und eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung mit Votubia zu erwägen.

Wenn eine invasive systemische Pilzinfektion diagnostiziert wird, ist die Behandlung sofort und endgültig abzubrechen und der Patient mit einer entsprechenden antimykotischen Therapie zu behandeln.

Bei Patienten, die Everolimus erhielten, wurden Fälle von *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP), einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. PJP/PCP kann mit der gleichzeitigen Anwendung von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva verbunden sein. Eine Prophylaxe gegen PJP/PCP sollte in Erwägung gezogen werden, falls gleichzeitig Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva benötigt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich durch Symptome wie Anaphylaxie, Atemnot, Hitzewallungen, Schmerzen in der Brust oder Angioödeme (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion) äußern, aber nicht darauf beschränkt sind, wurden im Zusammenhang mit Everolimus beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmern

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (z. B. Anschwellen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Verschlechterung der Atemfunktion) bestehen (siehe Abschnitt 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, einschließlich Mundulzerationen und oraler Mukositis, ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Patienten unter Votubia (siehe Abschnitt 4.8). Eine Stomatitis tritt meistens innerhalb der ersten 8 Behandlungswochen auf. Eine einarmige Studie an postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs, die mit Afinitor (Everolimus) und Exemestan behandelt wurden, deutet darauf hin, dass eine alkoholfreie, orale, kortikosteroidhaltige Lösung, gegeben während der ersten 8 Behandlungswochen als Mundspülung, die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis verringern kann (siehe Abschnitt 5.1). Das Management einer Stomatitis kann daher die prophylaktische (bei Erwachsenen) und/oder therapeutische Anwendung topischer Arzneimittel, wie alkoholfreier, oraler, kortikosteroidhaltiger Lösungen als Mundspülung, beinhalten. Produkte, die Alkohol, Wasserstoffperoxid, Jod oder Thymianverbindungen enthalten, sollten allerdings vermieden werden, da sie den Zustand verschlechtern können. Eine Überwachung hinsichtlich Pilzinfektionen und deren Behandlung wird vor allem bei Patienten, die mit Steroiden behandelt werden, empfohlen. Antimykotika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine Pilzinfektion diagnostiziert worden ist (siehe Abschnitt 4.5).

Blutungen

In onkologischen Indikationen wurden schwere Fälle von Blutungen, einige mit tödlichem Ausgang bei Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, berichtet. Es wurden keine schweren Fälle von renalen Blutungen bei TSC berichtet.

Bei Patienten, die Votubia einnehmen ist Vorsicht geboten, vor allem bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen von denen bekannt ist, dass sie die Plättchenfunktion beeinflussen, das Risiko für Blutungen erhöhen oder auch bei Patienten mit Blutungsstörungen in der Vorgeschichte. Angehörige der Heilberufe und Patienten sollten wachsam gegenüber Anzeichen und Symptomen von Blutungen während der Behandlung sein, vor allem wenn gleichzeitig Risikofaktoren für Blutungen vorliegen.

Fälle von Nierenversagen

Bei mit Votubia behandelten Patienten wurden Fälle von Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen) beobachtet, einige mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8). Die Nierenfunktion der Patienten sollte überwacht werden, vor allem, wenn die Patienten zusätzliche Risikofaktoren haben, die die Nierenfunktion weiter verschlechtern könnten.

Labortests und Überwachung

Nierenfunktion
Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, wurde über einen – meist geringfügigen – Anstieg des Serum-Kreatinins und Proteinurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, wird vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen.

Serumglucose
Bei Patienten, die Votubia einnahmen, wurde über Hyperglykämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Nüchternglucose vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen. Eine häufigere Kontrolle wird empfohlen, wenn Votubia gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die eine Hyperglykämie verursachen könnten. Wenn möglich, sollte vor Behandlungsbeginn mit Votubia eine optimale glykämische Kontrolle erreicht werden.

Serumlipide
Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, wurde über Dyslipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie) berichtet. Es wird sowohl die Überwachung von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen, als auch das Management mit einer angemessenen medikamentösen Therapie empfohlen.

Hämatologische Parameter
Bei Patienten, die mit Votubia behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme von Hämoglobin, Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kontrolle des Differentialblutbildes vor Behandlungsbeginn mit Votubia und danach in regelmäßigen Intervallen wird empfohlen.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 und/oder des *Multidrug-Resistance-Proteins* p-Glycoprotein (p-GP) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Gabe eines ***moderaten*** CYP3A4- und/oder p-GP-Inhibitors oder -Induktors nicht vermieden werden kann, sollte der klinische Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Eine Überwachung der Talspiegel von Everolimus und eine Dosisanpassung von Votubia können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Behandlung mit ***starken*** CYP3A4/p-GP-Inhibitoren führt zu drastisch erhöhten Plasmakonzentrationen von Everolimus (siehe Abschnitt 4.5). Zurzeit gibt es keine ausreichenden Daten, die in dieser Situation Dosierungsempfehlungen erlauben würden. Die gleichzeitige Behandlung mit Votubia und ***starken*** Inhibitoren wird daher nicht empfohlen.

Wegen der Möglichkeit von Wechselwirkungen sollte Votubia nur mit Vorsicht zusammen mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite angewendet werden. Wenn Votubia zusammen mit oral gegebenen CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (wie z. B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Chinidin, Ergotalkaloid-Derivaten oder Carbamazepin) gegeben wird, sollte der Patient hinsichtlich der Nebenwirkungen überwacht werden, die in der Produktinformation der oral gegebenen CYP3A4-Substrate beschrieben sind (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Leberfunktion

Votubia wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten:
- **ab 18 Jahren mit SEGA oder refraktären Krampfanfällen** und gleichzeitigen schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C), außer wenn der mögliche Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- **unter 18 Jahren mit SEGA oder refraktären Krampfanfällen** und gleichzeitigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh A, B und C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Impfungen

Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Votubia vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Kindern und Jugendlichen, die keine unmittelbare Behandlung benötigen, wird der Abschluss der empfohlenen Kinderschutzimpfungen mit Lebendviren entsprechend der lokalen Impfrichtlinien empfohlen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Komplikationen bei der Wundheilung

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Komplikationen bei Strahlentherapie

Schwere und schwerwiegende Reaktionen auf eine Strahlentherapie (wie Strahlenösophagitis, Strahlenpneumonitis und durch Bestrahlung verursachte Hautverletzungen) einschließlich Todesfälle wurden berichtet, wenn Everolimus während oder kurz nach einer Strahlentherapie eingenommen wurde. Vorsicht ist deshalb bei Patienten geboten, die Everolimus in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer Strahlentherapie einnehmen, da es zu einer Verstärkung der Strahlentherapie-induzierten Toxizität kommen kann.

Außerdem wurde über strahleninduzierte Reaktionen (*Radiation-Recall-Syndrom, RRS*) bei Patienten unter Everolimus berichtet, die in der Vergangenheit eine Strahlentherapie erhalten hatten. Falls ein RRS auftritt, sollte eine Unterbrechung oder Beendigung der Therapie mit Everolimus in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Everolimus ist ein CYP3A4-Substrat und außerdem ein Substrat und mäßiger Inhibitor des p-GP. Deshalb kann die Absorption und anschließende Elimination von Everolimus durch Produkte beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder p-GP wirken. *In vitro* wirkt Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6.

In Tabelle 3 sind bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit ausgewählten CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren und -Induktoren gelistet.

CYP3A4- und p-GP-Inhibitoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen

Substanzen, die CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren sind, können durch Reduktion des Metabolismus oder den Efflux von Everolimus aus intestinalen Zellen die Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen.

CYP3A4- und p-GP-Induktoren, die die Blutkonzentrationen von Everolimus vermindern

Substanzen, die CYP3A4- oder p-GP-Induktoren sind, können die Blutkonzentrationen von Everolimus durch Erhöhung des Metabolismus oder des Effluxes von Everolimus aus intestinalen Zellen vermindern.

Tabelle 3 Wirkungen von anderen Wirkstoffen auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	**Wechselwirkung – Änderung der AUC/C_{max} von Everolimus Geometrisches Durchschnittsverhältnis (beobachteter Bereich)**	**Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Gabe**
***Starke* CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren**		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-fach (Bereich 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-fach (Bereich 2,6-7,0)	Die gleichzeitige Behandlung mit Votubia und starken Inhibitoren wird nicht empfohlen.
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht. Starker Anstieg der Everolimus-Blutkonzentration wird erwartet.	
Telithromycin, Clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir		
***Moderate* CYP3A4-/p-GP-Inhibitoren**		
Erythromycin	AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-fach (Bereich 0,9-3,5)	Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Gabe von moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann. Wenn Patienten die gleichzeitige Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors benötigen, ist die tägliche Votubia-Dosis um ca. 50% zu reduzieren. Eine weitere Dosisreduktion kann zur Beherrschung von Nebenwirkungen erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Talkonzentration von Everolimus sollte mindestens 1 Woche nach der zusätzlichen Gabe eines moderaten CYP3A4- oder p-GP-Inhibitors bestimmt werden. Wenn der moderate Inhibitor wieder abgesetzt wird, ist eine Auswaschphase von mindestens 2 bis 3 Tagen zu erwägen (durchschnittliche Eliminationszeit für die am häufigsten verwendeten moderaten Inhibitoren), bevor Votubia wieder in der gleichen Dosierung gegeben wird wie vor der gleichzeitigen Behandlung. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten mindestens nach 1 Woche bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Imatinib	AUC ↑3,7-fach C_{max} ↑2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-fach (Bereich 1,3-3,8)	
Ciclosporin oral	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-fach (Bereich 1,3-2,6)	
Cannabidiol (p-GP-Inhibitor)	AUC ↑2,5-fach C_{max} ↑2,5-fach	
Fluconazol	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet.	

Grapefruitsaft oder andere Lebensmittel, die CYP3A4/p-GP beeinflussen	Nicht untersucht. Erhöhte Exposition erwartet (die Wirkung variiert stark).	Die Kombination sollte vermieden werden.
***Starke und moderate* CYP3A4-Induktoren**		
Rifampicin	AUC ↓63% (Bereich 0-80%) C_{max} ↓58% (Bereich 10-70%)	Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Patienten mit SEGA, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren erhalten, benötigen unter Umständen eine höhere Votubia-Dosis, um dieselbe Exposition zu erzielen wie Patienten, die keine starken Induktoren bekommen. Die Dosis sollte titriert werden, um Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml zu erreichen, wie im Folgenden beschrieben. Bei Patienten mit Krampfanfällen, die zu Beginn der Behandlung mit Everolimus gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren (z. B. enzyminduzierenden Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) erhalten, ist eine erhöhte Initialdosis erforderlich, um Talkonzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml zu erreichen (siehe Tabelle 1). Bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung mit Everolimus keine starken Induktoren als Begleitmedikation erhalten, könnte die gleichzeitige Gabe eine Erhöhung der Dosis von Votubia erforderlich machen. Wenn die Konzentration unter 5 ng/ml liegt, kann die tägliche Dosis in Schritten von 1 bis 4 mg erhöht werden, wobei die Talkonzentrationen und die Verträglichkeit vor der Erhöhung zu überprüfen sind.
Dexamethason	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin)	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition erwartet.	

		Bei zusätzlicher Gabe eines weiteren starken CYP3A4-Induktors ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2 Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem weiteren Induktor bestimmt werden. Um die Ziel-Talkonzentration zu erreichen, ist die Dosis gegebenenfalls in Schritten von 1 bis 4 mg anzupassen. Beim Absetzen eines oder mehrerer starker CYP3A4-Induktoren ist möglicherweise keine weitere Dosisanpassung erforderlich. Die Talkonzentration von Everolimus sollte 2 Wochen nach Absetzen eines oder mehrerer starker CYP3A4-Induktoren bestimmt werden. Wenn alle starken Induktoren abgesetzt werden, ist eine Auswaschphase von mindestens 3 bis 5 Tagen zu erwägen (ausreichende Zeit für eine signifikante De-Induktion der Enzyme), bevor auf die vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung gegebene Votubia-Dosierung zurückgekehrt wird. Die Talkonzentrationen von Everolimus sollten unter Berücksichtigung der natürlichen Abbauzeit der induzierten Enzyme nach 2 bis 4 Wochen bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition erwartet.	Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus verändert werden können

Basierend auf *In-vitro*-Ergebnissen lassen die systemischen Konzentrationen, die nach täglicher oraler Gabe von 10 mg beobachtet wurden, die Inhibierung von p-GP, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich erscheinen. Jedoch kann die Inhibierung von CYP3A4 und p-GP im Darm nicht ausgeschlossen werden. Eine Studie zu Wechselwirkungen bei Gesunden zeigte, dass die gleichzeitige Gabe einer oralen Midazolam-Dosis, einem empfindlichen CYP3A-Substrat, mit Everolimus zu einer Zunahme der C_{max} von Midazolam um 25% und der $AUC_{(0\text{-}inf)}$ von Midazolam um 30% führte. Diese Wirkung ist wahrscheinlich auf die Hemmung von intestinalem CYP3A4 durch Everolimus zurückzuführen. Daher könnte Everolimus die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig gegebenen oralen CYP3A4-Substraten beeinflussen. Ein klinisch relevanter Effekt auf die Exposition von systemisch gegebenen CYP3A4-Substraten ist jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

In EXIST-3 (Studie CRAD001M2304) erhöhte die Gabe von Everolimus die Konzentrationen der Antiepileptika Carbamazepin, Clobazam und des Clobazam-Metaboliten N-Desmethylclobazam um etwa 10%. Die Erhöhung der Konzentrationen dieser Antiepileptika ist möglicherweise klinisch nicht bedeutsam, aber für Antiepileptika mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Carbamazepin, können Dosisanpassungen in Erwägung gezogen werden. Die Gabe von Everolimus hatte keinen Einfluss auf die Konzentrationen von Antiepileptika, die Substrate von CYP3A4 sind (Clonazepam, Diazepam, Felbamat und Zonisamid).

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer (z. B. Ramipril) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Angioödeme bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige ketogene Diät

Die Wirkung einer ketogenen Diät könnte durch mTOR-Inhibition unterstützt werden. Wegen des Fehlens klinischer Daten kann die Möglichkeit von additiven Effekten auf Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden, wenn Everolimus zusammen mit einer ketogenen Diät angewendet wird.

Impfungen

Während der Behandlung mit Votubia ist die Immunreaktion auf die Impfung möglicherweise beeinträchtigt und Impfungen können deshalb weniger wirksam sein. Der Einsatz von Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung mit Votubia vermieden werden. Beispiele für Lebendimpfstoffe sind: intranasal angewendete Influenza-, Masern-, Mumps-, Röteln-, orale Polio-, BCG (Bacillus Calmette-Guérin)-, Gelbfieber-, Varizellen- und Typhus-TY21a-Vakzine.

Strahlentherapie

Eine Verstärkung der Toxizität einer Strahlentherapie wurde bei Patienten berichtet, die Everolimus erhalten haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach der Behandlung mit Everolimus eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode (z. B. nicht östrogenhaltige hormonelle Methoden der Geburtenkontrolle, Kontrazeptiva auf Progesteron-Basis, Hysterektomie, Tubenligatur, vollständige Abstinenz, Barriere-Methoden [zum Einnehmen, zur Injektion oder Implantation], intrauterine Methoden [IUD] und/oder Sterilisation von Mann oder Frau) anwenden.

Männlichen Patienten sollte nicht untersagt werden, Kinder zu zeugen.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Verwendung von Everolimus bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Embryo- und Fetustoxizität, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Everolimus wird während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Everolimus beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Im Tierexperiment gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten jedoch leicht in die Milch laktierender Ratten über (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollten Frauen, die Everolimus einnehmen, während der Behandlung und 2 Wochen nach Einnahme der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, allerdings wurde bei weiblichen Patienten sekundäre Amenorrhoe und damit verbunden eine Störung des Gleichgewichts von luteinisierendem Hormon (LH)/follikelstimulierendem Hormon (FSH) beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Beobachtungen zum männlichen und weiblichen Reproduktionssystem). Präklinische Befunde deuten darauf hin, dass die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Everolimus beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Votubia hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und bei der Bedienung von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn während der Behandlung mit Votubia Müdigkeit auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte pivotale Studien der Phase III, mit einer doppelblinden und offenen Behandlungsperiode, sowie eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie haben zum Sicherheitsprofil von Votubia beigetragen (n=612, einschließlich 409 Patienten unter 18 Jahren; mediane Exposition 36,8 Monate [Spannweite 0,5 bis 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie. In der Studie wurde eine Begleittherapie mit niedriger bzw. hoher Everolimus-Exposition (niedriger Talspiegel [NT] im Bereich von 3 bis 7 ng/ml [n=117] und hoher Talspiegel [HT] im Bereich von 9 bis 15 ng/ml [n=130]) bei Patienten mit TSC und partiellen refraktären Krampfanfällen, die 1 bis 3 Antiepileptika erhielten, mit Placebo (n=119) verglichen. Die mediane Dauer der doppelblinden Studienphase betrug 18 Wochen. Die kumulative, mediane Exposition von Votubia (361 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 30,4 Monate (Spannweite 0,5 bis 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Everolimus (n=79) versus Placebo (n=39) bei Patienten mit TSC plus renalem Angiomyolipom (n=113) oder sporadischer Lymphangioleiomyomatose (LAM) und renalem Angiomyolipom (n=5). Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung betrug in der Studie 48,1 Wochen (Spannweite: 2 bis 115) für Patienten unter Votubia und 45,0 Wochen (Spannweite: 9 bis 115) für Patienten unter Placebo. Die kumulative mediane Exposition von Votubia (112 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 46,9 Monate (Spannweite: 0,5 bis 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Hierbei handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie von Everolimus (n=78) versus Placebo (n=39) bei Patienten mit TSC und SEGA ohne Altersbeschränkung. Die mediane Dauer der verblindeten Behandlung in der Studie betrug 52,2 Wochen (Spannweite: 24 bis 89) für Patienten, die Votubia erhielten, und 46,6 Wochen (Spannweite: 14 bis 88) für Patienten, die Placebo erhielten. Die kumulative mediane Exposition von Votubia (111 Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten) war 47,1 Monate (Spannweite: 1,9 bis 58,3).
- CRAD001C2485: Hierbei handelt es sich um eine prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie mit Everolimus bei Patienten mit SEGA (n=28). Im Median betrug die Exposition 67,8 Monate (Spannweite: 4,7 bis 83,2).

Die unerwünschten Ereignisse, die nach der Überprüfung und medizinischen Bewertung aller unerwünschten Ereignisse in den oben genannten Studien mit der Anwendung von Votubia in Zusammenhang gebracht werden (Nebenwirkungen), werden nachfolgend beschrieben.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥10%) aus den zusammengefassten Sicherheitsdaten sind (in absteigender Häufigkeit): Stomatitis, Pyrexie, Nasopharyngitis, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Erbrechen, Husten, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Amenorrhoe, Akne, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Sinusitis, unregelmäßige Menstruation, Pharyngitis, verminderter Appetit, Müdigkeit, Hypercholesterinämie und Hypertonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen 3.-4. Grades (Häufigkeit ≥1%) waren Pneumonie, Stomatitis, Amenorrhoe, Neutropenie, Pyrexie, unregelmäßige Menstruation, Hypophosphatämie, Diarrhö und Zellulitis. Die Einstufung erfolgt nach CTCAE Version 3.0 und 4.03.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen auf der Basis der zusammengefassten Daten von Patienten unter Everolimus in den drei TSC-Studien (einschließlich der doppelblinden und der offenen Extension, soweit zutreffend). Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 Nebenwirkungen, die in TSC-Studien berichtet wurden

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie[a], Harnwegsinfektionen, Sinusitis, Pharyngitis
Häufig	Otitis media, Zellulitis, Streptokokken-Pharyngitis, virale Gastroenteritis, Gingivitis
Gelegentlich	Herpes zoster, Sepsis, virale Bronchitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Verminderter Appetit, Hypercholesterinämie
Häufig	Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit, Aggression, Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Dysgeusie
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten
Häufig	Epistaxis, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Stomatitis[b], Durchfall, Erbrechen
Häufig	Obstipation, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Blähungen, Zahnschmerzen, Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag[c], Akne
Häufig	Hauttrockenheit, akneförmige Dermatitis, Pruritus, Alopezie
Gelegentlich	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Proteinurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Amenorrhoe[d], unregelmäßige Menstruation[d]
Häufig	Menorrhagie, Ovarialzysten, Vaginalblutungen
Gelegentlich	Verzögerte Menstruation[d]

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Pyrexie, Müdigkeit
Untersuchungen	
Häufig	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Anstieg des luteinisierenden Hormons im Blut, Gewichtsverlust
Gelegentlich	Anstieg des follikelstimulierenden Hormons im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Nicht bekannt[e]	Strahleninduzierte Reaktionen (*Radiation-Recall-Syndrom*), Verstärkung strahleninduzierter Reaktionen

[a] Einschließlich *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP)
[b] Einschließlich (sehr häufig) Stomatitis, Mundulzera, aphthöse Ulzera, (häufig) Zungenulzera, Lippenulzera und (gelegentlich) Zahnfleischschmerzen, Glossitis
[c] Einschließlich (sehr häufig) Hautausschlag; (häufig) erythematöser Hautausschlag, Erythem und (gelegentlich) generalisierter Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag
[d] Die Häufigkeit beruht auf der Anzahl der Frauen zwischen 10 und 55 Jahren während der Behandlung in den zusammengefassten Daten
[e] Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung identifiziert wurden

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien war Everolimus mit dem Auftreten von schweren Fällen einer Hepatitis-B-Reaktivierung, auch mit tödlichem Ausgang, verbunden. Das Wiederauftreten einer Infektion ist eine erwartete Reaktion während der Immunsuppression.

In klinischen Studien und in der Spontanerfassung nach Markteinführung wurde Everolimus mit dem Auftreten von Nierenversagen (einschließlich letalem Ausgang), Proteinurie und einer Erhöhung des Serumkreatinins in Verbindung gebracht. Die Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien war Everolimus mit Blutungs-Ereignissen verbunden. Selten wurden tödliche Ausgänge in onkologischen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden keine schweren Fälle von renalen Blutungen bei TSC berichtet.

In klinischen Studien und in Spontanberichten nach Markteinführung wurde Everolimus mit Fällen einer *Pneumocystis-jirovecii-(carinii)*-Pneumonie (PJP, PCP), einige davon mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4), in Verbindung gebracht.

Weitere relevante Nebenwirkungen, die in onkologischen klinischen Studien und der Spontanerfassung nach Markteinführung beobachtet wurden, waren Herzinsuffizienz, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Wundheilungsstörungen und Hyperglykämie.

In klinischen Studien und Spontanberichten nach Markteinführung wurden Angioödeme mit und ohne gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

In der pivotalen Phase-II-Studie waren 22 der 28 und in der pivotalen Phase-III-Studie 101 der 117 untersuchten SEGA-Patienten unter 18 Jahre alt. In der pivotalen Phase-III-Studie an Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen waren 299 der 366 untersuchten Patienten unter 18 Jahre alt. Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren im Allgemeinen konsistent mit den bei Erwachsenen beobachteten, mit Ausnahme von Infektionen, über die bei Kindern unter 6 Jahren häufiger und mit höherem Schweregrad berichtet wurde. Insgesamt hatten 49 von 137 Patienten (36%) unter 6 Jahren Infektionen des Schweregrads 3 bzw. 4 im Vergleich zu 53 von 272 Patienten (19%) im Alter zwischen 6 und <18 Jahren und 27 von 203 Patienten (13%) ≥18 Jahren. Bei 409 Patienten unter 18 Jahren, die Everolimus erhalten hatten, wurden zwei Todesfälle wegen Infektionen berichtet.

Ältere

In der gemeinsamen Auswertung der onkologischen Sicherheitsdaten waren 37% der Patienten, die mit Everolimus behandelt wurden, mindestens 65 Jahre alt. Die Anzahl an onkologischen Patienten mit Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen von Everolimus führten, war bei Patienten ab 65 Jahren höher (20% versus 13%). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, waren Pneumonitis (einschließlich interstitielle Lungenkrankheit), Müdigkeit, Dyspnoe und Stomatitis.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Im Falle des Verdachts einer Überdosierung ist es sehr wichtig, die Blutspiegel von Everolimus zu bestimmen. In allen Fällen einer Überdosierung sollten allgemeine, unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Everolimus wird als nicht ausreichend dialysierbar eingestuft (weniger als 10% wurden während 6 Stunden Hämodialyse entfernt).

Kinder und Jugendliche

Eine sehr begrenzte Zahl pädiatrischer Patienten erhielten eine Dosis größer 10 mg/m^2/Tag. In diesen Fällen wurden keine Anzeichen einer akuten Toxizität beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EG02

Wirkmechanismus

Everolimus ist ein selektiver mTOR-(*mammalian Target of Rapamycin*-)Inhibitor. mTOR besitzt eine Schlüsselfunktion als Serin-Threoninkinase, deren Aktivität bekannterweise bei etlichen humanen Tumoren hochreguliert ist. Everolimus bindet an das intrazelluläre Protein FKBP-12. Dabei wird ein Komplex gebildet, der die Aktivität des mTOR-Komplex-1 (mTORC1) inhibiert. Die Inhibierung des mTORC1-Signalweges interferiert mit der Translation und Synthese von Proteinen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Angiogenese und der Glykolyse beteiligt sind, durch Reduktion der Aktivität der S6-ribosomalen Proteinkinase (S6K1) und des eukaryotischen Elongationsfaktor-4E-Bindungsproteins (4EBP-1). Everolimus kann den Spiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) reduzieren. Bei Patienten mit TSC erhöht die Behandlung mit Everolimus die VEGF-A- und verringert die VEGF-D-Spiegel. Everolimus ist ein starker Wachstums- und Proliferationsinhibitor von Tumorzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und blutgefäßassoziierten glatten Muskelzellen. Es wurde gezeigt, dass es *in vitro* und *in vivo* die Glykolyse in soliden Tumoren vermindert.

Der mTORC1-Signalweg wird hauptsächlich von den beiden Tumorsuppressorgenen Tuberin-Sklerose-Komplex 1 und 2 (TSC1, TSC2) reguliert. Bei einem Funktionsverlust von TSC1 oder TSC2 kommt es zu erhöhten Spiegeln der rheb-GTPase, die zur ras-Familie gehört und mit dem mTORC1-Komplex interagiert, wodurch dieser aktiviert wird. Die mTORC1-Aktivierung führt zu einer stromabwärts gelegenen Signalkaskade, unter anderem auch zur Aktivierung der S6-Kinasen. Bei TSC kommt es durch inaktivierende Mutationen des TSC1- oder TSC2-Gens im ganzen Körper zur Bildung von Hamartomen. Neben pathologischen Veränderungen im Gehirn (wie z. B. kortikale Tubera), die Krampfanfälle auslösen können, wird auch der mTOR-Signalweg mit der Pathogenese der Epilepsie bei TSC in Verbindung gebracht. mTOR reguliert die Proteinsynthese und mehrere nachgeschaltete zelluläre Funktionen, welche die neuronale Erregbarkeit und die Epileptogenese beeinflussen könnten. Eine Überaktivierung von mTOR führt zu neuronaler Dysplasie, aberranter Axogenese und Dendritenbildung, verstärkter Erregungsleitung an den Synapsen, verminderter Myelinisierung sowie einer Störung der kortikalen laminären Struktur, was Anomalien der neuronalen Entwicklung und Nervenfunktion verursacht. Präklinische Studien an Modellen mit mTOR-Fehlregulation im Gehirn haben gezeigt, dass die Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor wie Everolimus das Überleben verlängern, Krampfanfälle unterdrücken, die Entwicklung neu auftretender Krampfanfälle verhindern und einem vorzeitigen Tod vorbeugen könnte. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Everolimus bei diesem neuronalen Modell zur TSC hoch aktiv ist und der Nutzen anscheinend auf die Wirkungen hinsichtlich einer Hemmung von mTORC1 zurückzuführen ist. Der genaue Wirkmechanismus zur Verringerung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC ist jedoch nicht vollständig geklärt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Phase-III-Studie bei Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen
EXIST-3 (Studie CRAD001M2304) ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, dreiarmige Parallelgruppenstudie der Phase III, in der Votubia mit Placebo als Begleittherapie bei Patienten mit TSC und refraktären partiellen Krampfanfällen verglichen wurde. In der Studie waren partielle Krampfanfälle definiert als alle mit einem Elektroencephalogramm (EEG) bestätigten sensorischen oder motorischen Krampfanfälle, bei denen in einem früheren EEG keine Generalisierung nachgewiesen wurde. Vor Studienbeginn waren die Patienten stabil auf 1 bis 3 Antiepileptika eingestellt. Die Studie bestand aus drei Phasen: einer 8-wöchigen Beobachtungsphase zu Studienbeginn (Baseline), einer 18-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Kern-Behandlungsphase (bestehend aus Titrations- und Erhaltungszeitraum), einer Verlängerungsphase von ≥48 Wochen, in der alle Patienten Votubia erhielten und einer Nachverlängerungsphase von ≤48 Wochen, in der auch alle Patienten Votubia erhielten.

In der Studie wurden unabhängig voneinander zwei primäre Endpunkte getestet: 1) Responderrate, definiert als eine mindestens 50%ige Verringerung der Häufigkeit partieller Krampfanfälle gegenüber Baseline während des Erhaltungszeitraums der Kernphase und 2) prozentuale Verringerung der Häufigkeit partieller Krampfanfälle gegenüber Baseline während des Erhaltungszeitraums der Kernphase.

Sekundäre Endpunkte waren u. a. Anfallsfreiheit, Anteil der Patienten mit mehr als 25%iger Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline, Verteilung der Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline (≤-25%, >-25% bis <25%; ≥25% bis <50%; ≥50% bis <75%; ≥75% bis <100%; 100%), Langzeitbeurteilung der Anfallshäufigkeit und der Lebensqualität allgemein.

Insgesamt 366 Patienten wurden im Verhältnis 1:1,09:1 auf Votubia (n=117) mit niedrigem Talspiegel (NT) (Bereich: 3 bis 7 ng/ml), Votubia (n=130) mit hohem Talspiegel (HT) (Bereich: 9 bis 15 ng/ml) oder Placebo (n=119) randomisiert. Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 10,1 Jahre (Bereich: 2,2 bis 56,3; 28,4% <6 Jahre, 30,9% 6 bis <12 Jahre, 22,4% 12 bis <18 Jahre und 18,3% >18 Jahre). Die mediane Dauer der Behandlung betrug in allen drei Armen 18 Wochen in der Kernphase und insgesamt 90 Wochen (21 Monate) in der Kern- und Verlängerungsphase.

Während der Baseline hatten 19,4% der Patienten fokale Krampfanfälle ohne Einschränkung des Bewusstseins (sensorisch, zuvor im EEG bestätigt, oder motorisch), 45,1% hatten fokale Krampfanfälle mit Bewusstseinsstörung (vorwiegend nicht-motorisch), 69,1% hatten fokale, motorische Anfälle (z. B. fokale, motorische Anfälle mit Bewusstseinsstörung und/oder sekundär generalisierte Anfälle) und bei 1,6% traten primär generalisierte Anfälle auf (zuvor mittels EEG bestätigt). Während der Baseline betrug die mediane Anfallshäufigkeit in der Votubia-NT-, Votubia-HT- und der Placebogruppe 35, 38 bzw. 42 Anfälle pro 28 Tage. Bei der Mehrzahl der Patienten (67%) hatten vor der Studie mindestens 5 Antiepileptika nicht angeschlagen und 41,0% bzw. 47,8% der Patienten nahmen während der Studie 2 oder mindestens 3 Antiepileptika ein. Bei Patienten zwischen 6 und 18 Jahren deuten die Ausgangsdaten auf eine leichte bis mittelgradige geistige Retardierung hin (Scores von 60 bis 70 auf der „*Adaptive Behavior Scale*“ insgesamt [Vineland II Instrument] sowie bei den Domänen „Kommunikation”, „Alltagsfertigkeiten” und „Beziehungen zu Anderen”).

Die Wirksamkeitsergebnisse für den primären Endpunkt sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 EXIST-3 – Responderrate bezüglich der Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt)

	Votubia		**Placebo**
	NT-Zielwert von 3-7 ng/ml	**HT-Zielwert von 9-15 ng/ml**	
Statistik	**N=117**	**N=130**	**N=119**
Responder – n (%)	**33 (28,2)**	**52 (40,0)**	**18 (15,1)**
Responderrate 95%-KI[a]	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Odds Ratio (versus Placebo)[b]	**2,21**	**3,93**	
95%-KI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-Wert (versus Placebo)[c]	0,008	<0,001	
Statistisch signifikant gemäß Bonferroni-Holm-Verfahren[d]	Ja	Ja	
Nicht-Responder – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

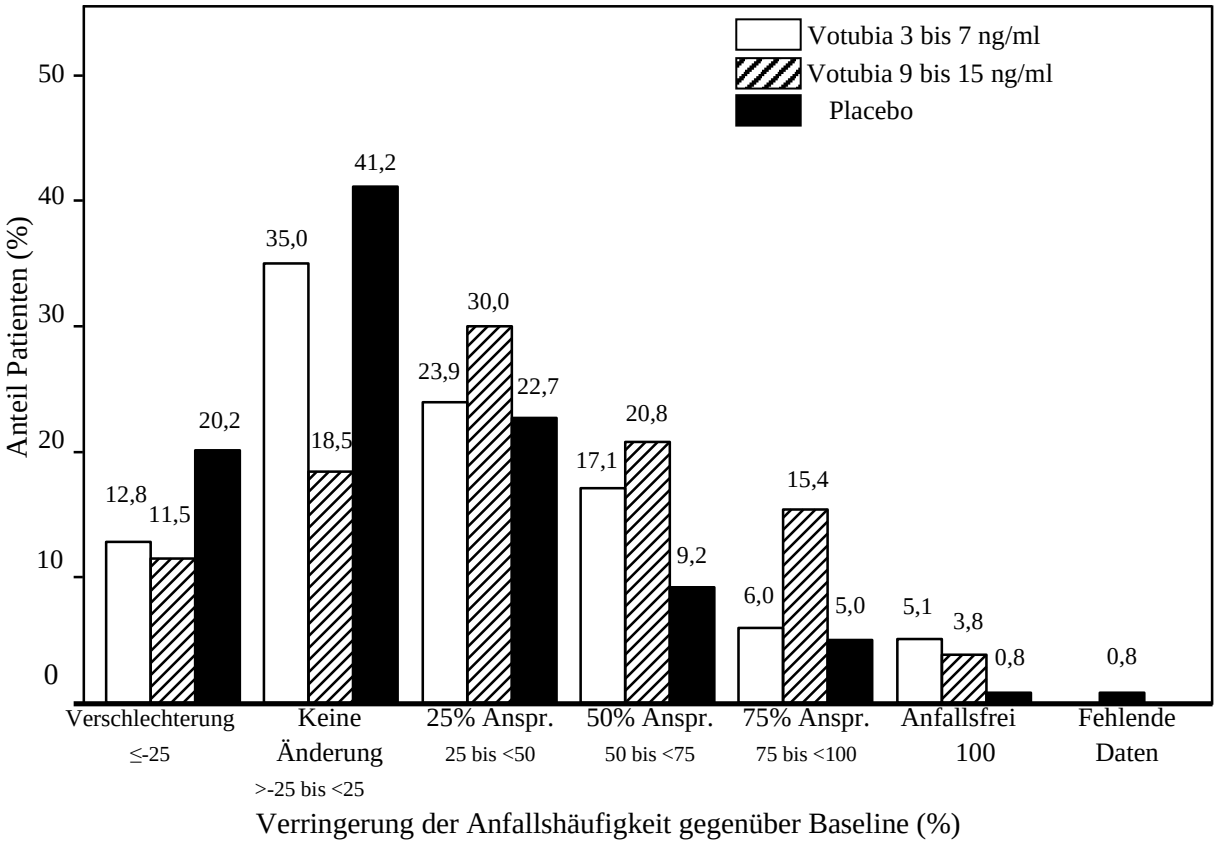
[a] Exaktes 95%-KI mittels der Methode von Clopper-Pearson bestimmt
[b] Odds Ratio und das dazugehörige 95%-KI mittels logistischer Regression, stratifiziert nach Altersuntergruppe, bestimmt. Eine Odds Ratio >1 favorisiert den Everolimus-Arm.
[c] p-Werte mittels des nach Altersgruppe stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet
[d] Familien-Fehlerwahrscheinlichkeit von 2,5% einseitig

Übereinstimmende Ergebnisse wurden auch in der unterstützenden Analyse zur prozentualen Verringerung der Anfallshäufigkeit im Median gegenüber Baseline (weiterer primärer Endpunkt) beobachtet, nämlich 29,3% (95%-KI: 18,8; 41,9) im Votubia-NT-Arm, 39,6% (95%-KI: 35,0; 48,7) im Votubia-HT-Arm und 14,9% (95%-KI: 0,1; 21,7) im Placeboarm. Die p-Werte zur Überlegenheit im Vergleich zu Placebo waren 0,003 (LT) und <0,001 (HT).

Die Rate der Anfallsfreiheit (Anteil an Patienten, die während des Erhaltungszeitraums der Kernphase anfallsfrei wurden) betrug 5,1% (95%-KI: 1,9; 10,8) im Votubia-NT-Arm und 3,8% (95%-KI: 1,3; 8,7) im Votubia-HT-Arm, im Vergleich zu 0,8% (95%-KI: 0,0; 4,6) der Patienten im Placeboarm.

In allen Kategorien für das Ansprechen gab es in den Behandlungsarmen Votubia-NT und Votubia-HT höhere Anteile an Respondern als unter Placebo (Abbildung 1). Darüber hinaus kam es bei nahezu doppelt so vielen Patienten im Placeboarm zu einer Verschlechterung der Krampfanfälle im Vergleich zum Votubia-NT- und -HT-Arm.

Abbildung 1 EXIST-3 – Verteilung der Verringerung der Anfallshäufigkeit gegenüber Baseline



Eine einheitliche und gleichwertige Wirkung von Everolimus wurde bei allen folgenden Subgruppen festgestellt, die hinsichtlich des primären Endpunkts beurteilt wurden: Altersgruppen (Tabelle 6), Geschlecht, ethnische Herkunft und Zugehörigkeit, Anfallstypen, Anfallshäufigkeit während der Baseline, Anzahl und Bezeichnung der gleichzeitig angewendeten Antiepileptika sowie Merkmale der TSC (Angiomyolipome, SEGA, Status der kortikalen Tubera). Die Wirksamkeit von Everolimus bei infantilen/epileptischen Spasmen oder bei Krampfanfällen in Verbindung mit Lennox-Gastaut-Syndrom wurde nicht untersucht und ist nicht erwiesen für primär generalisierte Krampfanfälle und bei Patienten ohne kortikale Tubera.

Tabelle 6 EXIST-3 – Responderrate zur Anfallshäufigkeit nach Altersgruppe

	Votubia		**Placebo**
	NT-Zielwert von 3 bis 7 ng/ml	**HT-Zielwert von 9 bis 15 ng/ml**	
Altersgruppe	**N=117**	**N=130**	**N=119**
<6 Jahre	**n=33**	**n=37**	**n=34**
Responderrate (95%-KI)[a]	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
6 bis <12 Jahre	**n=37**	**n=39**	**n=37**
Responderrate (95%-KI)[a]	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
12 bis <18 Jahre	**n=26**	**n=31**	**n=25**
Responderrate (95%-KI)[a]	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
≥18 Jahre[b]	**n=21**	**n=23**	**n=23**
Responderrate (95%-KI)[a]	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

[a] Das exakte 95%-KI wurde mit der Methode von Clopper-Pearson bestimmt.
[b] Es gibt keine Wirksamkeitsdaten bei älteren Patienten

Am Ende der Kernphase blieb die allgemeine Lebensqualität bei Patienten zwischen 2 und < 11 Jahren (gemessen anhand der mittleren Veränderung zur Baseline im „*Quality Of Life score*“ [Gesamtscore] im Fragebogen zur Lebensqualität bei Epilepsie für Kinder und Jugendliche „*Childhood Epilepsy Questionnaire*“ [QOLCE]) sowohl in jedem Votubia-Behandlungsarm als auch im Placeboarm erhalten.

Die Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen blieb über einen Beobachtungszeitraum von ca. 2 Jahren erhalten. Basierend auf einer Sensitivitätsanalyse, die Patienten, die vorzeitig die Behandlung mit Everolimus beendeten, als *Non-Responder* wertete, wurden Responder-Raten von 38,4% (95%-KI: 33,4; 43,7) bzw. 44,4% (95%-KI: 38,2; 50,7) nach einem bzw. zwei Jahren Behandlung mit Everolimus beobachtet.

Phase-III-Studie bei Patienten mit SEGA
EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie mit Votubia versus Placebo, wurde mit SEGA-Patienten ohne Altersbeschränkung durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Votubia bzw. Placebo randomisiert. Für die Teilnahme an der Studie musste mindestens eine SEGA-Läsion von ≥1 cm im größten Durchmesser im MRT (basierend auf der lokalen radiologischen Auswertung) vorhanden sein. Außerdem waren für die Teilnahme serielle radiologische Nachweise des SEGA-Wachstums, das Vorhandensein einer neuen SEGA-Läsion ≥1 cm im größten Durchmesser oder die Entwicklung bzw. Verschlechterung eines Hydrocephalus erforderlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die SEGA-Ansprechrate basierend auf der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung. Die Auswertung wurde nach der Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika bei Randomisierung (ja/nein) stratifiziert.

Wichtige sekundäre Endpunkte, in hierarchischer Reihenfolge der Auswertung, waren die absolute Veränderung der Häufigkeit aller Krampfereignisse im 24-Stunden-EEG zwischen Baseline und Woche 24, die Zeit bis zur SEGA-Progression und die Ansprechrate von Hautläsionen.

Es wurden insgesamt 117 Patienten und zwar 78 auf Votubia und 39 auf Placebo randomisiert. Die beiden Therapiearme waren in Bezug auf die demografischen Angaben, die Charakteristika der Ausgangswerte der Erkrankung sowie früherer SEGA-Therapien im Allgemeinen gut ausgewogen. In der Gesamtpopulation waren 57,3% der Patienten männlich und 93,2% Kaukasier. Im Median betrug das Alter in der Gesamtpopulation 9,5 Jahre (Altersspanne im Votubia-Arm: 1,0 bis 23,9; Altersspanne im Placebo-Arm: 0,8 bis 26,6). Zu Studienbeginn waren 69,2% der Patienten im Alter zwischen 3 und <18 Jahren und 17,1% <3 Jahre alt.

79,5% der teilnehmenden Patienten hatten bilaterale SEGAs, 42,7% hatten ≥2 Ziel-SEGA-Läsionen, 25,6% Wachstumsverzögerung, bei 9,4% bestanden Hinweise auf eine tiefe parenchymale Invasion, bei 6,8% lag ein radiologischer Hydrocephalus-Befund vor und bei 6,8% war zuvor ein SEGA-bezogener Eingriff durchgeführt worden. 94,0% hatten zu Studienbeginn Hautläsionen und 37,6% renale target-Angiomyolipome-Läsionen (mindestens ein Angiomyolipom von ≥1 cm im größten Durchmesser).

Die mediane Dauer der verblindeten Studienbehandlung betrug 9,6 Monate (Spanne: 5,5 bis 18,1) für Patienten unter Votubia und 8,3 Monate (Spanne: 3,2 bis 18,3) für Patienten unter Placebo.

Die Ergebnisse zeigten, dass Votubia in Bezug auf den primären Endpunkt des besten gesamten SEGA-Ansprechens gegenüber Placebo überlegen war (p<0,0001). Die Ansprechraten betrugen 34,6% (95%-KI: 24,2; 46,2) für den Votubia-Arm im Vergleich zu 0% (95%-KI: 0,0; 9,0) für den Placebo-Arm (Tabelle 7). Außerdem zeigten alle 8 Patienten im Votubia-Arm mit radiologischem Hydrocephalus-Befund zur Baseline eine Abnahme des ventrikulären Volumens.

Patienten, die zu Beginn mit Placebo behandelt wurden, konnten zum Zeitpunkt der SEGA-Progression und nachdem bekannt war, dass eine Behandlung mit Everolimus einer Behandlung mit Placebo überlegen war, auf Everolimus wechseln. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Everolimus erhielten, wurden bis zum Ausscheiden aus der Studie oder bis zum Studienende beobachtet. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse betrug die Exposition dieser Patienten im Median 204,9 Wochen (Spanne: 8,1 bis 253,7). Die beste SEGA-Ansprechrate erhöhte sich bei der finalen Analyse auf 57,7% (95%-KI: 47,9, 67,0).

Bei keinem Patienten war während des gesamten Studienverlaufs ein chirurgischer Eingriff wegen SEGA erforderlich.

Tabelle 7 EXIST-1 – SEGA-Ansprechen

	Primäranalyse[3]			**Finale Analyse[4]**
	Votubia n=78	**Placebo n=39**	**p-Wert**	**Votubia n=111**
SEGA-Ansprechrate[1,2] – (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95%-KI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Bestes SEGA-Ansprechen insgesamt – (%)				
Ansprechen	34,6	0		57,7
Stabile Erkrankung	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Nicht auswertbar	2,6	0		2,7

1 nach unabhängiger, zentraler radiologischer Auswertung
2 Das SEGA-Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung bestätigt. Das Ansprechen war definiert als ≥50% Reduktion des gesamten SEGA-Volumens im Vergleich zum Ausgangswert und keine eindeutig dokumentierte Verschlechterung von nicht-target-SEGA-Läsionen und keine neuen SEGA-Läsionen von ≥1 cm im größten Durchmesser und keine Entwicklung oder Verschlechterung eines Hydrocephalus.
3 Primäranalyse der doppelblinden Phase
4 Die finale Analyse schließt Patienten ein, die von der Placebo- in die Verumgruppe überwechselten. Im Median betrug die Exposition gegenüber Everolimus 204,9 Wochen.

In allen ausgewerteten Subgruppen wurden bei der Primäranalyse konsistente Behandlungseffekte beobachtet (z. B. Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika versus keine Anwendung von enzyminduzierenden Antiepileptika, Geschlecht und Alter).

Während der doppelblinden Phase war die Abnahme des SEGA-Volumens in den ersten 12 Behandlungswochen mit Votubia nachweisbar. 29,7% (22/74) der Patienten hatten eine Volumenreduktion um ≥50% und bei 73,0% (54/74) wurde eine Abnahme um ≥30% festgestellt. Eine anhaltende Abnahme wurde in Woche 24 nachgewiesen. 41,9% (31/74) der Patienten zeigten eine Reduktion um ≥50% und 78,4% (58/74) der Patienten eine Abnahme des SEGA-Volumens um ≥30%.

In der mit Everolimus behandelten Population der Studie (n=111), einschließlich der Patienten die aus der Placebogruppe überwechselten, sprach der Tumor bereits nach 12 Wochen unter Everolimus an, und das Ansprechen blieb zu späteren Zeitpunkten erhalten. Der Anteil an Patienten, die eine mindestens 50%ige Reduktion des SEGA-Volumens zeigten, betrug 45,9% (45/98) und 62,1% (41/66) in Woche 96 und 192 nach Beginn der Behandlung mit Everolimus. Der Anteil an Patienten, die eine mindestens 30%ige Reduktion des SEGA-Volumen zeigten, lag bei 71,4% (70/98) und 77,3% (51/66) in Woche 96 und 192 nach Beginn der Behandlung mit Everolimus.

Die Auswertung des ersten wichtigen sekundären Endpunkts (veränderte Häufigkeit der Krampfanfälle) lieferte keine eindeutigen Ergebnisse. Trotz der Tatsache, dass für die zwei folgenden sekundären Endpunkte (Zeit bis zur SEGA-Progression und Ansprechrate von Hautläsionen) positive Befunde festgestellt wurden, konnten sie deshalb formal nicht als statistisch signifikant bezeichnet werden.

Die mediane Zeit bis zur SEGA-Progression basierend auf der unabhängigen, zentralen radiologischen Auswertung wurde in keinem Therapiearm erreicht. Progressionen wurden nur im Placebo-Arm beobachtet (15,4%; p=0,0002). Der geschätzte progressionsfreie Anteil nach 6 Monaten betrug 100% im Votubia-Arm und 85,7% im Placebo-Arm. Die Langzeitbeobachtung der Patienten, die auf Everolimus randomisiert wurden, und der Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und später auf Everolimus wechselten, zeigte ein dauerhaftes Ansprechen.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse zeigte Votubia klinisch aussagekräftige Verbesserungen der Ansprechrate von Hautläsionen (p=0,0004). Die Ansprechraten betrugen im Votubia-Arm 41,7% (95%-KI: 30,2; 53,9) und im Placebo-Arm 10,5% (95%-KI: 2,9; 24,8). Bei der finalen Analyse erhöhte sich die Ansprechrate von Hautläsionen auf 58,1% (95%-KI: 48,1, 67,7).

Phase-II-Studie bei Patienten mit SEGA
Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Votubia bei Patienten mit SEGA wurde eine prospektive, offene, einarmige Phase-II-Studie (Studie CRAD001C2485) durchgeführt. Zur Aufnahme in die Studie war ein radiologischer Nachweis für ein SEGA-Wachstum auf mindestens 2 Aufnahmen erforderlich.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine durch unabhängige zentrale radiologische Beurteilung festgestellte Veränderung des SEGA-Volumens während der 6-monatigen Kernphase der Studie. Nach der Kernphase der Studie konnten die Patienten in eine Erweiterungsphase aufgenommen werden, in der das SEGA-Volumen alle 6 Monate beurteilt wurde.

Insgesamt wurden 28 Patienten mit Votubia behandelt; medianes Alter 11 Jahre (Spanne 3 bis 34), 61% männlich, 86% Kaukasier. 13 Patienten (46%) hatten ein sekundäres kleineres SEGA, das sich bei 12 Patienten im kontralateralen Ventrikel befand.

Das primäre SEGA-Volumen war nach 6 Monaten im Vergleich zum Behandlungsbeginn verringert (p<0,001 [siehe Tabelle 8]). Kein Patient entwickelte neue Läsionen, es trat keine Verschlechterung eines Hydrocephalus oder erhöhten intrakraniellen Drucks auf, und es waren keine chirurgischen Eingriffe oder andere Maßnahmen zur Behandlung des SEGA erforderlich.

Tabelle 8 Veränderung des primären SEGA-Volumens über die Zeit

SEGA-Volumen (cm^3)	Unabhängige zentrale Beurteilung						
	Ausgangswert n=28	**6 Monate n=27**	**12 Monate n=26**	**24 Monate n=24**	**36 Monate n=23**	**48 Monate n=24**	**60 Monate n=23**
Primäres Tumorvolumen							
Mittelwert (Standardabweichung)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spannweite	0,49–14,23	0,31–7,98	0,29–8,18	0,20–4,63	0,22–6,52	0,18–4,19	0,21–4,39
Reduktion vom Ausgangswert							
Mittelwert (Standardabweichung)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spannweite		0,06–6,25	0,02–6,05	-0,55–9,60	0,15–7,71	0,00–10,96	-0,74–9,84
Prozentuale Reduktion vom Ausgangswert, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100)	26 (100)	23 (95,8)	23 (100)	23 (95,8)	21 (91,3)
Keine Veränderung		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Wachstum		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Die Robustheit und Folgerichtigkeit der primären Analyse wurden untermauert durch:

– Veränderung des primären SEGA-Volumens gemäß Beurteilung durch lokalen Prüfer (p<0,001): bei 75,0% bzw. 39,3% der Patienten kam es zu einer Verminderung von ≥30% bzw. ≥50%.
– Veränderung des Gesamt-SEGA-Volumens gemäß unabhängiger zentraler Beurteilung (p<0,001) oder durch den lokalen Prüfer (p<0,001).

Ein Patient erfüllte die vorgegebenen Kriterien für einen Behandlungserfolg (Verminderung des SEGA-Volumens um >75%) und bei diesem Patienten wurde die Studienbehandlung vorübergehend abgesetzt. Bei der nächsten Untersuchung nach 4,5 Monaten war allerdings ein erneutes SEGA-Wachstum zu verzeichnen und die Behandlung wurde wieder aufgenommen.

Die Langzeitbeobachtung über eine Dauer von 67,8 Monaten im Median (Spannweite 4,7 bis 83,2) zeigte eine anhaltende Wirksamkeit.

Weitere Studien

Stomatitis ist die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Votubia berichtet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In einer einarmigen Studie nach Markteinführung an postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (N=92) wurde eine topische Behandlung mit einer alkoholfreien, oralen Lösung mit 0,5 mg Dexamethason pro 5 ml, die als Mundspülung gegeben wurde, durchgeführt. Die Mundspülung wurde ab Behandlungsbeginn mit Afinitor (Everolimus, 10 mg/Tag) plus Exemestan (25 mg/Tag) 4-mal täglich während der ersten 8 Behandlungswochen angewendet, um die Häufigkeit und den Schweregrad einer Stomatitis zu verringern. Die Inzidenz einer Stomatitis ≥ Grad 2 zu Woche 8 betrug 2,4 % (n=2/85 auswertbaren Patientinnen) und war niedriger als in der Vergangenheit berichtet. Die Inzidenz von Stomatitis Grad 1 lag bei 18,8 % (n=16/85). Es wurden keine Fälle einer Stomatitis des Schweregrades 3 oder 4 berichtet.

Das Gesamtsicherheitsprofil in dieser Studie stimmte mit dem überein, was für Everolimus bei onkologischen Indikationen und bei TSC bekannt ist, mit Ausnahme einer leichten Zunahme der Häufigkeit von oraler Candidose, die bei 2,2 % (n=2/92) der Patientinnen berichtet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votubia eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Angiomyolipom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Der Inhaber der Zulassung hat den pädiatrischen Entwicklungsplan für Votubia bei refraktärer Epilepsie assoziiert mit TSC erfüllt. Die Ergebnisse aus den Studien mit Votubia bei Kindern und Jugendlichen wurden in die Fachinformation aufgenommen (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren werden Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Everolimus bei täglicher oraler Gabe von 5 und 10 mg Everolimus unter Nüchtern-Bedingungen oder nach einem leichten, fettfreien Imbiss nach einer medianen Zeitspanne von einer Stunde erreicht. Die C_{max} ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional. Everolimus ist ein Substrat und mäßiger Inhibitor von p-GP.

Beeinflussung durch Nahrung
Bei gesunden Probanden verminderte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Exposition gegenüber Votubia 10 mg Tabletten (ausgedrückt durch den AUC-Wert) um 22% und die maximale Blutkonzentration C_{max} um 54%. Bei Einnahme einer leichten Mahlzeit waren die AUC um 32% und die C_{max} um 42% reduziert.

Bei gesunden Probanden, die eine einzelne Dosis von 9 mg (3 x 3 mg) Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension eingenommen haben, verminderte eine sehr fettreiche Mahlzeit die AUC um 11,7% und die maximale Blutkonzentration C_{max} um 59,8%. Eine leichte Mahlzeit verringerte die AUC um 29,5% und die C_{max} um 50,2%.

Unabhängig von der Darreichungsform wurde 24 Stunden nach Einnahme keine Beeinflussung des Konzentrations-Zeit-Profils der Postabsorptionsphase durch Nahrungsmittel festgestellt.

Relative Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz
In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit war die $AUC_{0\text{-}inf}$ von 5 x 1 mg Everolimus-Tabletten, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu 5 x 1 mg Everolimus-Tabletten, gegeben als ganze Tabletten. Die C_{max} von 5 x 1 mg Everolimus-Tabletten in Suspension betrug 72% derjenigen von 5 x 1 mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

In einer Bioäquivalenzstudie war die $AUC_{0\text{-}inf}$ der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gegeben als Suspension in Wasser, äquivalent zu 5 x 1 mg gegeben als ganze Everolimus-Tabletten. Die C_{max} der 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen betrug 64% derjenigen von 5 x 1 mg, wenn sie als ganze Everolimus-Tabletten gegeben wurden.

Verteilung

Das Blut-Plasma-Verhältnis von Everolimus beträgt im Bereich von 5 bis 5.000 ng/ml konzentrationsabhängig 17% bis 73%. Ungefähr 20% der Gesamtblutkonzentration an Everolimus befinden sich im Plasma von Krebspatienten unter Votubia 10 mg/Tag. Die Plasmaproteinbindung liegt bei Gesunden und Patienten mit mäßigen Leberschädigungen bei ungefähr 74%. Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug das Verteilungsvolumen V_d für das apparente zentrale Kompartiment 191 l und für das periphere Kompartiment 517 l.

Präklinische Studien an Ratten zeigen:

- Eine schnelle Aufnahme von Everolimus im Gehirn, gefolgt von einer langsamen Ausscheidung.
- Die radioaktiven Metaboliten von [3H]-Everolimus überwinden nicht signifikant die Blut-Hirn-Schranke.
- Eine dosisabhängige Aufnahme von Everolimus im Gehirn. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hypothese der Sättigung einer Efflux-Pumpe in kapillaren Endothelzellen des Gehirns.
- Die gleichzeitige Gabe des p-GP-Inhibitors Ciclosporin erhöht die Exposition von Everolimus im Kortex. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hemmung von p-GP an der Blut-Hirn-Schranke.

Es gibt keine klinischen Daten über die Verteilung von Everolimus im Gehirn beim Menschen. Präklinische Studien an Ratten zeigten sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe eine Verteilung im Gehirn.

Biotransformation

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und p-GP. Nach oraler Gabe ist Everolimus die wichtigste zirkulierende Komponente im menschlichen Blut. Im menschlichen Blut wurden sechs Hauptmetaboliten von Everolimus nachgewiesen, nämlich drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische, ringgeöffnete Produkte und ein Phosphatidylcholin-Konjugat von Everolimus. Diese Metaboliten wurden auch bei Tierspezies in Toxizitätsstudien gefunden und zeigten ungefähr 100-mal weniger Aktivität als Everolimus selbst. Deshalb wird davon ausgegangen, dass Everolimus den Hauptteil zur gesamten pharmakologischen Aktivität beiträgt.

Elimination

Bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren war die mittlere CL/F von Everolimus nach Gabe von 10 mg täglich 24,5 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Everolimus beträgt etwa 30 Stunden.

Es wurden keine spezifischen Exkretionsstudien bei Krebspatienten durchgeführt, jedoch sind Daten aus Studien mit Transplantationspatienten verfügbar. Nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus zusammen mit Ciclosporin wurden 80% der Radioaktivität in den Fäzes gefunden, während 5% mit dem Urin ausgeschieden wurden. Die Muttersubstanz konnte weder im Urin noch in den Fäzes nachgewiesen werden.

Steady-State-Pharmakokinetik

Nach Gabe von Everolimus an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren war die *Steady-State*-$AUC_{0-\tau}$ im Bereich von 5 bis 10 mg/Tag dosisproportional. Der *Steady-State* wurde innerhalb von 2 Wochen erreicht. Die C_{max} ist zwischen 5 und 10 mg dosisproportional. t_{max} wird 1 bis 2 Stunden nach Gabe erreicht. Im *Steady-State* gab es eine signifikante Korrelation zwischen $AUC_{0-\tau}$ und dem Talspiegel vor der Gabe.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Die Unbedenklichkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Votubia wurden in zwei Studien mit Einmalgabe von Votubia-Tabletten an 8 und 34 erwachsenen Probanden mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion untersucht.

In der ersten Studie war die durchschnittliche AUC von Everolimus bei 8 Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) doppelt so hoch wie bei 8 Probanden mit normaler Leberfunktion.

In der zweiten Studie mit 34 Probanden mit unterschiedlichem Ausmaß an Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion gab es eine 1,6-fach, 3,3-fach bzw. 3,6-fach erhöhte Exposition (z. B. $AUC_{0\text{-}inf}$) bei Probanden mit leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) bzw. schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung.

Die Simulation der Pharmakokinetik nach Mehrfachgabe unterstützt die Dosierungsempfehlung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen in Abhängigkeit ihres Child-Pugh-Status.

Basierend auf den Ergebnissen dieser beiden Studien wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
In einer populationspharmakokinetischen Analyse von 170 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wurde kein signifikanter Einfluss der Kreatinin-Clearance (25-178 ml/min) CL/F von Everolimus gefunden. Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde durch Nierenschädigungen nach der Transplantation (Bereich der Kreatinin-Clearance 11-107 ml/min) nicht beeinflusst.

Kinder und Jugendliche
Bei Patienten mit SEGA war die C_{min} von Everolimus innerhalb des Dosisbereichs von 1,35 mg/m^2 bis 14,4 mg/m^2 in etwa dosisproportional.

Bei Patienten mit SEGA lagen die geometrischen Mittelwerte der auf mg/m^2 normalisierten C_{min}-Werte bei Patienten unter 10 Jahren bzw. bei Patienten zwischen 10 und 18 Jahren um 54% bzw. 40% unter denen, die bei Erwachsenen (über 18 Jahre) beobachtet wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Elimination von Everolimus bei jüngeren Patienten höher ist. Begrenzte Daten bei Patienten unter 3 Jahren (n=13) deuten darauf hin, dass die KOF-normalisierte Clearance bei Patienten mit geringer KOF (KOF von 0,556 m^2) ca. doppelt so hoch ist wie bei Erwachsenen. Es wird daher angenommen, dass der *Steady-State* bei Patienten unter 3 Jahren früher erreicht werden könnte (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen).

Die Pharmakokinetik von Everolimus wurde nicht bei Patienten unter 1 Jahr untersucht. Es wird jedoch berichtet, dass die CYP3A4-Aktivität bei der Geburt reduziert ist und während des ersten Lebensjahrs ansteigt. Dies könnte die Clearance bei dieser Patientenpopulation beeinflussen.

Eine populationspharmakokinetische Analyse mit 111 Patienten mit SEGA im Alter zwischen 1,0 und 27,4 Jahren (einschließlich 18 Patienten im Alter zwischen 1 und unter 3 Jahren und einer KOF zwischen 0,42 m^2 und 0,74 m^2) zeigte, dass die KOF-normalisierte Clearance im Allgemeinen bei jüngeren Patienten erhöht ist. Populationspharmakokinetische Modellsimulationen zeigten, dass eine Anfangsdosis von 7 mg/m^2 erforderlich wäre, um bei Patienten unter 3 Jahren eine C_{min} zu erreichen, die innerhalb der Spanne von 5 bis 15 ng/ml liegt. Deshalb wird für Patienten mit SEGA im Alter zwischen 1 und unter 3 Jahren eine höhere Anfangsdosis von 7 mg/m^2 empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Unter den Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen, die Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten, wurde bei den jüngeren Patienten eine tendenziell geringere C_{min} festgestellt (normalisiert auf die Dosis in mg/m^2). Die mediane C_{min}, normalisiert auf die mg/m^2-Dosis war für die jüngeren Altersgruppen niedriger, was darauf hindeutet, dass die Clearance von Everolimus (normalisiert auf die KOF bei jüngeren Patienten höher war.

Bei Patienten mit TSC und refraktären epileptischen Anfällen wurde die Konzentration von Votubia bei 9 Patienten im Alter zwischen 1 und <2 Jahren untersucht. Es wurden Dosen von 6 mg/m^2 (absoluter Dosisbereich 1 bis 5 mg) verabreicht. Dies führte zu minimalen Konzentrationen zwischen 2 und 10 ng/ml (Median von 5 ng/ml bei insgesamt >50 Messungen). Für Patienten mit TSC-assoziierter Epilepsie im Alter von unter 1 Jahr liegen keine Daten vor.

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

Ethnische Zugehörigkeit
Die orale Clearance (CL/F) ist bei japanischen und kaukasischen Krebspatienten mit ähnlicher Leberfunktion vergleichbar. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse ist die orale Clearance (CL/F) bei Transplantationspatienten mit schwarzer Hautfarbe im Durchschnitt um 20% höher.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei Patienten mit TSC und refraktären Krampfanfällen deutete eine bedingte logistische Regressionsanalyse basierend auf der Kernphase der Studie CRAD001M2304 für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens hinsichtlich der Krampfanfälle versus zeitnormalisierter C_{min}, stratifiziert nach Altersgruppe, darauf hin, dass eine Verdopplung der zeitnormalisierten C_{min} über den beobachteten Bereich von 0,97 ng/ml bis 16,40 ng/ml, mit einer Zunahme um das 2,172-Fache (95%-KI: 1,339; 3,524) der Wahrscheinlichkeiten für ein Ansprechen bezüglich der Krampfanfälle einhergeht. Die Anfallshäufigkeit zu Studienbeginn war ein signifikanter Faktor beim Ansprechen in Bezug auf die Krampfanfälle (mit einer Odds Ratio von 0,978 [95%-KI: 0,959; 0,998]). Dies war konsistent mit den Ergebnissen eines linearen Regressionsmodells zur Vorhersage des Log der absoluten Anfallshäufigkeit während des Erhaltungszeitraums der Kernphase und weist darauf hin, dass es bei einer Verdopplung der zeitnormalisierten C_{min} zu einer statistisch signifikanten Verringerung der absoluten Anfallshäufigkeit um 28% (95%-KI: 12%; 42%) kommt. Die Ausgangswerte der Anfallshäufigkeit und zeitnormalisierten C_{min} waren jeweils signifikante Faktoren (α=0,05) bei der Vorhersage der absoluten Anfallshäufigkeit im linearen Regressionsmodell.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde bei Mäusen, Ratten, Zwergschweinen, Affen und Kaninchen untersucht. Die Hauptzielorgane waren männliche und weibliche Fortpflanzungssysteme (Degeneration der Tubuli seminiferi, reduzierte Spermienanzahl in den Nebenhoden und Uterusatrophie) bei mehreren Spezies; Lunge (erhöhte Anzahl von Alveolarmakrophagen) bei Ratten und Mäusen; Pankreas (Degranulation und Vakuolisierung exokriner Zellen bei Affen bzw. Zwergschweinen sowie Degeneration von Inselzellen bei Affen) und Augen (Trübungen des vorderen Nahtsterns der Linse) nur bei Ratten. Geringfügige Nierenveränderungen fanden sich bei Ratten (vermehrte, altersabhängige Lipofuszin-Ablagerungen im Tubulusepithel, vermehrte Hydronephrose) und bei Mäusen (Verschlechterung von Hintergrundläsionen). Es gab keine Hinweise auf Nierentoxizität bei Affen und Zwergschweinen.

Everolimus schien Grunderkrankungen (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virus-Infektionen im Plasma und im Herzen bei Affen, Kokzidienbefall im Gastrointestinaltrakt bei Zwergschweinen, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) spontan zu verschlechtern. Diese Erscheinungen wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionen im Bereich der therapeutischen Exposition oder darüber beobachtet, mit Ausnahme der Befunde bei Ratten, die aufgrund einer hohen Gewebeverteilung unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.

In einer Studie zur männlichen Fertilität an Ratten zeigte sich ab einer Dosierung von 0,5 mg/kg ein Effekt auf die Hodenmorphologie. Die Spermienbeweglichkeit, die Spermienzahl und die Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg, im Bereich der therapeutischen Exposition, vermindert und führten zu einer Abnahme der männlichen Fertilität. Es gab Anzeichen auf eine Reversibilität.

In Tierstudien zur Reproduktion war die weibliche Fertilität nicht beeinflusst. Die orale Gabe von ≥0,1 mg/kg Everolimus (ungefähr 4% der AUC_{0-24h} bei Patienten, die 10 mg täglich erhalten) an weibliche Ratten führte jedoch zu einer Zunahme von Präimplantations-Verlusten.

Everolimus konnte die Plazentaschranke überwinden und hatte eine toxische Wirkung auf den Fetus. Bei Ratten verursachte Everolimus bei systemischer Exposition unterhalb der therapeutischen Exposition Embryo-/Fetotoxizität, welche sich als Mortalität und vermindertes Gewicht des Fetus manifestierte. Die Inzidenz von Skelettveränderungen und Missbildungen (z. B. Sternumspalte) war bei Dosen von 0,3 und 0,9 mg/kg erhöht. Bei Kaninchen wurde Embryotoxizität in Form einer erhöhten Häufigkeit von Resorptionen im späten Stadium beobachtet.

In Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten umfasste die systemische Toxizität Folgendes: verringerte Gewichtszunahme, verminderte Nahrungsaufnahme und verzögertes Erreichen bestimmter Entwicklungsstufen; nach Absetzen der Verabreichung kam es zu einer teilweisen oder vollständigen Erholung. Mit der potenziellen Ausnahme des rattenspezifischen Linsenbefundes (wobei junge Tiere anfälliger zu sein schienen) gibt es im Vergleich zu erwachsenen Tieren anscheinend keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Anfälligkeit juveniler Tiere für die unerwünschten Wirkungen von Everolimus. Eine Toxizitätsstudie an juvenilen Affen ergab keine Hinweise auf irgendeine relevante Toxizität.

Genotoxizitätsstudien mit relevanten genotoxischen Endpunkten zeigten keine Hinweise auf eine klastogene oder mutagene Aktivität. Bei einer Gabe von Everolimus an Mäuse und Ratten für eine Dauer von bis zu zwei Jahren zeigte sich kein onkogenes Potenzial bis zu den höchsten Dosen, die dem 4,3- bzw. 0,2-Fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprachen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Crospovidon (Typ A)
Mannitol (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2 Jahre.

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

3 Jahre.

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

3 Jahre.

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

3 Jahre.

Die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Suspension wurde über 30 Minuten bei Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases nachgewiesen. Nach der Zubereitung muss die Suspension unmittelbar eingenommen werden. Wenn sie nicht innerhalb von 30 Minuten bei Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases nach der Zubereitung eingenommen wird, ist die Suspension zu verwerfen und es muss eine neue Suspension zubereitet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC-perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Anwendung und Handhabung

Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen
Die verschriebene Dosis an Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist in eine 10-ml-Dosier-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die in 1 ml Schritten graduiert ist, zu geben. Insgesamt dürfen nicht mehr als 10 mg und maximal 5 Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen pro Spritze verwendet werden. Wenn eine höhere Dosis oder eine höhere Anzahl an Tabletten erforderlich ist, ist eine weitere Spritze zu verwenden. Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden. Es sind etwa 5 ml Wasser und 4 ml Luft in die Spritze aufzuziehen. Die gefüllte Spritze ist für 3 Minuten in ein Behältnis (mit der Spitze nach oben) zu stellen, bis die Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen suspendiert sind. Die Spritze sollte unmittelbar vor der Anwendung mit sanften Bewegungen fünfmal hin und her gedreht werden. Nach Einnahme der gebrauchsfertigen Suspension sollten etwa 5 ml Wasser und 4 ml Luft in derselben Spritze aufgezogen und geschüttelt werden, um die restlichen Partikel zu suspendieren. Den gesamten Inhalt der Spritze verwenden.

Verwendung eines kleinen Glases
Die verschriebene Dosis Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in ein kleines Glas (maximale Größe 100 ml), das ungefähr 25 ml Wasser enthält, geben. Insgesamt dürfen nicht mehr als 10 mg und maximal 5 Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen pro Glas zu verwenden. Wenn eine höhere Dosis oder eine höhere Anzahl an Tabletten erforderlich ist, ist ein weiteres Glas zu verwenden. Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden. Es muss 3 Minuten gewartet werden, bis die Suspension entstanden ist. Der Inhalt ist vorsichtig mit einem Löffel zu verrühren und unmittelbar danach zu trinken. Nach Einnahme der gebrauchsfertigen Suspension sollten 25 ml Wasser eingefüllt und mit demselben Löffel umgerührt werden, um die restlichen Partikel zu suspendieren. Den gesamten Inhalt des Glases verwenden.

Eine vollständige, bebilderte Anleitung befindet sich unter „Hinweise für die Anwendung“ am Ende der Packungsbeilage.

Wichtige Informationen für Pflegekräfte

Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß Everolimus bei topischer Exposition resorbiert wird. Daher sollten Pflegekräfte den Kontakt mit der Suspension vermeiden. Vor und nach Zubereitung der Suspension sollten die Hände gründlich gewaschen werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

EU/1/11/710/014-015

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. September 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Herstellers, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 2,5 mg Tabletten
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

10 x 1 Tabletten
30 x 1 Tabletten
100 x 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 2,5 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 2,5 mg Tabletten
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 5 mg Tabletten
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

30 x 1 Tabletten
100 x 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 5 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 5 mg Tabletten
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 10 mg Tabletten
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

10 x 1 Tabletten
30 x 1 Tabletten
100 x 1 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 10 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 10 mg Tabletten
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Die Tabletten müssen vor der Einnahme in Wasser suspendiert werden.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/710/016 30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, abgekürzte Form [Suspensionstabletten] akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

10 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Die Tabletten müssen vor der Einnahme in Wasser suspendiert werden.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/710/009	10 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/11/710/010	30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/11/710/011	100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, abgekürzte Form [Suspensionstabletten] akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 3 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Die Tabletten müssen vor der Einnahme in Wasser suspendiert werden.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/710/012	30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/11/710/013	100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, abgekürzte Form [Suspensionstabletten] akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 5 mg Everolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Gebrauchsinformation für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Die Tabletten müssen vor der Einnahme in Wasser suspendiert werden.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/710/014	30 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/11/710/015	100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, abgekürzte Form [Suspensionstabletten] akzeptiert, falls aus technischen Gründen erforderlich

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Votubia 2,5 mg Tabletten
Votubia 5 mg Tabletten
Votubia 10 mg Tabletten
Everolimus

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Votubia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Votubia beachten?
3. Wie ist Votubia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Votubia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Votubia und wofür wird es angewendet?

Votubia ist ein Anti-Tumor-Arzneimittel, das bestimmte Zellen im Körper am Wachstum hindern kann. Es enthält als Wirkstoff eine als Everolimus bezeichnete Substanz. Everolimus kann die Größe von Nierentumoren, sogenannten renalen Angiomyolipomen, und von Hirntumoren, sogenannten subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA), verringern. Diese Tumoren werden von einer genetisch bedingten Erkrankung, der sogenannten tuberösen Sklerose (TSC), verursacht.

Votubia Tabletten werden angewendet zur Behandlung von:
- TSC mit Angiomyolipom der Niere bei Erwachsenen, die keinen unmittelbaren chirurgischen Eingriff benötigen.
- SEGA im Zusammenhang mit TSC bei Erwachsenen und Kindern, für die ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Votubia beachten?

Wenn Sie wegen TSC mit Angiomyolipom der Niere behandelt werden, wird Ihnen Votubia nur von einem Arzt verschrieben, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit TSC hat.

Wenn Sie wegen SEGA aufgrund von TSC behandelt werden, wird Votubia nur von einem Arzt verschrieben, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SEGA und Zugang zu Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Menge von Votubia in Ihrem Blut hat.

Bitte befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen des Arztes. Möglicherweise unterscheiden sie sich von den allgemeinen Informationen, die in dieser Gebrauchsinformation enthalten sind. Wenn Sie noch Fragen zu Votubia haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist, fragen Sie Ihren Arzt.

Votubia darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Everolimus, ähnliche Arzneimittel wie z. B. Sirolimus oder Temsirolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie bereits allergische Reaktionen hatten, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Votubia einnehmen:

- wenn Sie Leberprobleme haben oder schon einmal an einer Krankheit gelitten haben, die möglicherweise Ihre Leber geschädigt hat. In diesem Fall muss Ihnen Ihr Arzt Votubia möglicherweise in einer anderen Dosierung verschreiben oder die Behandlung für kurze Zeit oder auch dauerhaft abbrechen.
- wenn Sie Diabetes (einen hohen Blutzuckerspiegel) haben. Votubia kann den Blutzuckerspiegel anheben und eine Zuckerkrankheit verschlechtern. Dies kann die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung und/oder einer oralen Therapie gegen die Zuckerkrankheit zur Folge haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sehr großen Durst haben oder häufiger Wasser lassen müssen.
- wenn Sie während der Einnahme von Votubia geimpft werden müssen, weil eine Impfung weniger wirksam sein kann. Bei Kindern mit SEGA ist es wichtig, vor der Behandlung mit Votubia mit dem Arzt über das Impfprogramm während der Kindheit zu sprechen.
- wenn Sie einen hohen Cholesterinwert haben. Votubia kann den Cholesterinwert und/oder den Wert anderer Blutfette erhöhen.
- wenn Sie kürzlich eine größere Operation hatten oder eine noch nicht verheilte Wunde nach einer Operation haben. Votubia kann das Risiko für Probleme bei der Wundheilung verstärken.
- wenn Sie eine Infektion haben. Es kann erforderlich sein, Ihre Infektion vor der Gabe von Votubia zu behandeln.
- wenn Sie bereits eine Hepatitis B hatten, weil diese während der Behandlung mit Votubia wieder auftreten kann (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie eine Strahlentherapie erhalten haben oder bekommen sollen.

Votubia kann auch:

- Geschwüre im Mund (orale Ulzerationen) verursachen.
- Ihr Immunsystem schwächen. Daher kann bei Ihnen das Risiko bestehen, an einer Infektion zu erkranken, wenn Sie Votubia einnehmen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Fieber haben oder andere Anzeichen einer Infektion bemerken. Einige Infektionen können schwerwiegend sein und bei Erwachsenen und Kindern fatale Folgen haben.
- Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen. Deshalb wird Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion überwachen, während Sie Votubia einnehmen.
- Kurzatmigkeit, Husten und Fieber verursachen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“).
- Komplikationen bei einer Strahlentherapie verursachen. Schwerwiegende Reaktionen auf eine Strahlentherapie (wie Kurzatmigkeit, Übelkeit, Durchfall, Hautausschläge und Wundsein in Mund, Zahnfleisch und Rachen), einschließlich Todesfälle, wurden bei einigen Patienten beobachtet, die Everolimus gleichzeitig mit einer Strahlentherapie einnahmen oder die Everolimus kurz nach einer Strahlentherapie eingenommen haben. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die Everolimus einnahmen und in der Vergangenheit eine Strahlentherapie erhalten hatten, über ein so genanntes „Radiation-Recall-Syndrom“ (einhergehend mit Hautrötung oder Lungenentzündung an der Stelle einer früheren Strahlentherapie) berichtet.
  Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in naher Zukunft eine Strahlentherapie planen oder bereits eine Strahlentherapie hatten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

Vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird Ihr Blut untersucht. Dabei wird überprüft, wie viele Blutzellen (weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen und Blutplättchen) sich in Ihrem Körper befinden, um festzustellen, ob Votubia auf diese Zellen eine unerwünschte Wirkung hat. Auch Ihre Nierenfunktion (Kreatininwerte, Harnstoff-Stickstoff-Wert im Blut oder Eiweiß im Urin), Leberfunktion (Transaminasenwerte) sowie Ihre Blutzucker- und Lipidwerte werden mit Blutuntersuchungen kontrolliert, da Votubia auch diese Werte beeinflussen kann.

Wenn Sie Votubia zur Behandlung von SEGA in Verbindung mit TSC erhalten, sind auch regelmäßige Blutuntersuchungen erforderlich, um die Menge von Votubia in Ihrem Blut zu messen; dies hilft Ihrem Arzt zu entscheiden, wie viel Votubia Sie einnehmen müssen.

Kinder und Jugendliche
Votubia darf bei Kindern und Jugendlichen mit SEGA in Verbindung mit TSC angewendet werden.

Votubia ist nicht anzuwenden bei Kindern oder Jugendlichen mit TSC und Angiomyolipom der Niere, wenn kein SEGA vorhanden ist, weil es bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme von Votubia zusammen mit anderen Arzneimitteln
Votubia kann möglicherweise die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn Sie Votubia zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung von Votubia oder die Dosierung der anderen Arzneimittel verändern.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen bei Votubia erhöhen:
- Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Fluconazol und andere Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Clarithromycin, Telithromycin oder Erythromycin, Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.
- Ritonavir und andere Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS.
- Verapamil oder Diltiazem zur Behandlung von Herzerkrankungen oder Bluthochdruck.
- Dronedaron, ein Arzneimittel, das zur Regulierung Ihres Herzschlags verwendet wird.
- Ciclosporin, ein Arzneimittel, das zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen Ihres Körpers nach Organtransplantationen angewendet wird.
- Imatinib. Wird angewendet um das Wachstum krankhafter Zellen zu hemmen.
- Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmer (wie z. B. Ramipril), die zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herz-Kreislauf-Problemen verwendet werden.
- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Votubia herabsetzen:
- Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose (TB).
- Efavirenz oder Nevirapin zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS.
- Johanniskraut (die lateinische Bezeichnung lautet *Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Produkt zur Behandlung von Depressionen und ähnlichen Leiden.
- Dexamethason, ein Kortisonpräparat zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen einschließlich Entzündungen und Immunerkrankungen.
- Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital und andere Antiepileptika gegen Krämpfe oder Anfälle.

Alle oben aufgeführten Arzneimittel sollten Sie während Ihrer Behandlung mit Votubia vermeiden. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Dosierung von Votubia ändern.

Wenn Sie ein Arzneimittel gegen epileptische Anfälle einnehmen/anwenden, kann unter Umständen eine Anpassung der Dosis (Steigerung oder Verminderung) Ihrer Epilepsiearzneimittel auch eine Dosisänderung von Votubia erforderlich machen. Dies wird Ihr Arzt entscheiden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich die Dosis Ihres Epilepsiearzneimittels ändert.

Einnahme von Votubia zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Vermeiden Sie Grapefruits und Grapefruitsaft während der Behandlung mit Votubia. Diese können die Menge von Votubia im Blut möglicherweise gefährlich erhöhen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Schwangerschaft
Votubia kann das ungeborene Kind schädigen und wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine hoch wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie trotz dieser Maßnahmen vermuten, schwanger geworden zu sein, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, **bevor** Sie Votubia weiter einnehmen.

Stillzeit
Votubia kann ein Kind, das gestillt wird, schädigen. Sie sollten während der Behandlung und 2 Wochen nach der letzten Einnahme von Votubia nicht stillen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit
Votubia kann die männliche und weibliche Fruchtbarkeit beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Kinder haben möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Wenn Sie sich ungewöhnlich müde fühlen (Müdigkeit ist eine häufige Nebenwirkung), müssen Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein.

Votubia enthält Lactose
Votubia enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Votubia erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Votubia einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Votubia gibt es als Tabletten und als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nehmen Sie gleichbleibend entweder nur Tabletten oder nur Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ein und niemals eine Kombination aus beiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel von Votubia ist einzunehmen?
Wenn Sie Votubia für die Behandlung von TSC mit einem Angiomyolipom der Niere erhalten, beträgt die übliche Dosis 10 mg, die einmal täglich einzunehmen ist.

Die Behandlung richtet sich nach Ihren individuellen Bedürfnissen. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise eine höhere oder niedrigere Dosis, wenn Sie beispielsweise Probleme mit der Leber haben oder neben Votubia bestimmte andere Arzneimittel einnehmen.

Wenn Sie Votubia zur Behandlung von TSC mit SEGA erhalten, wird Ihr Arzt bestimmen, welche Dosis von Votubia Sie benötigen. Diese ist abhängig von:
– Ihrem Alter
– Ihrer Körpergröße
– der Gesundheit Ihrer Leber
– von anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen/anwenden.

Es werden bei Ihnen während der Behandlung mit Votubia Blutuntersuchungen durchgeführt. Dies ist erforderlich, um die Menge von Votubia in Ihrem Blut zu bestimmen und die für Sie beste Tagesdosis zu ermitteln.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von Votubia bestimmte Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4), verringert Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung oder stoppt Ihre Behandlung, entweder für eine kurze Zeit oder auf Dauer.

Wie ist dieses Arzneimittel einzunehmen?
- Nehmen Sie Votubia Tabletten einmal täglich.
- Nehmen Sie sie jedes Mal zur gleichen Tageszeit ein.
- Nehmen Sie sie entweder mit oder ohne eine Mahlzeit ein, aber tun Sie dies jeden Tag auf dieselbe Weise.

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit einem Glas Wasser. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Wenn Sie Votubia Tabletten wegen der Behandlung von TSC mit SEGA verwenden und Sie die Tabletten nicht schlucken können, können Sie sie in einem Glas Wasser durch Umrühren auflösen:
– Geben Sie die erforderliche Anzahl Tabletten in ein Glas Wasser (etwa 30 ml).
– Rühren Sie den Inhalt des Glases vorsichtig um, bis die Tabletten auseinanderfällt/-fallen (dies dauert ca. 7 Minuten) und trinken Sie den Inhalt dann sofort.
– Füllen Sie das Glas erneut mit derselben Menge Wasser (etwa 30 ml), rühren Sie den verbleibenden Inhalt vorsichtig um und trinken Sie den ganzen Inhalt, um sicher zu gehen, dass Sie die volle Dosis von Votubia Tabletten eingenommen haben.
– Falls erforderlich, trinken Sie weiteres Wasser, um Reste in Ihrem Mund herunterzuspülen.

Spezielle Informationen für Pflegekräfte
Pflegekräfte sind angewiesen, Kontakt mit der Suspension aus Votubia Tabletten zu vermeiden. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig vor und nach der Herstellung der Suspension.

Wenn Sie eine größere Menge von Votubia eingenommen haben, als Sie sollten
– Wenn Sie zu viel Votubia eingenommen haben oder jemand anderer versehentlich Ihre Tabletten geschluckt hat, ist sofort ein Arzt oder ein Krankenhaus aufzusuchen. Möglicherweise ist eine dringende Behandlung erforderlich.
– Nehmen Sie den Umkarton und diese Packungsbeilage mit, damit der Arzt weiß, welches Arzneimittel eingenommen wurde.

Wenn Sie die Einnahme von Votubia vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, setzen Sie die Einnahme beim nächsten Mal wie üblich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Votubia abbrechen
Hören Sie mit der Einnahme von Votubia Tabletten nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Votubia und suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, wenn Sie oder Ihr Kind eine der folgenden Anzeichen für eine allergische Reaktion zeigen:

- Schwierigkeiten beim Atmen und Schlucken
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals (Anzeichen eines Angioödems)
- Starkes Jucken der Haut mit rotem Hautausschlag oder Blasen

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Votubia beinhalten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (*kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*)

– Fieber, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, Keuchen (Anzeichen einer Lungenentzündung wegen einer Infektion, auch bekannt als Pneumonie)

Häufige Nebenwirkungen (*kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*)

– Schwellung, Schwere- oder Spannungsgefühl, Schmerzen, verringerte Beweglichkeit von Körperteilen (dies kann überall im Körper auftreten und ist ein möglicher Hinweis auf eine abnormale Flüssigkeitsansammlung im Gewebe aufgrund einer Blockade im Lymphsystem, auch bekannt als Lymphödem)
– Hautausschlag, Juckreiz, Nesselausschlag, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel (Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion, auch bekannt als Überempfindlichkeit)
– Fieber, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, Keuchen (Anzeichen einer Lungenentzündung, auch bekannt als Pneumonitis)

Gelegentliche Nebenwirkungen (*kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*)

– Hautausschlag bestehend aus kleinen mit Flüssigkeit gefüllten Blasen auf einer geröteten Haut (Anzeichen einer Virusinfektion, die möglicherweise schwerwiegend sein kann, auch bekannt als Herpes zoster)
– Fieber, Schüttelfrost, erhöhte Atem- und Herzfrequenz, Hautausschlag und möglicherweise Verwirrtheit und Desorientierung (Anzeichen einer schweren Infektion, auch bekannt als Sepsis)

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, weil diese lebensbedrohlich sein könnten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Votubia:

Sehr häufige Nebenwirkungen *(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)*
- Infektionen der oberen Atemwege
- Halsschmerzen und laufende Nase (Nasopharyngitis)
- Kopfschmerzen, Druck in den Augen, der Nase oder dem Wangenbereich (Anzeichen einer Entzündung der Nebenhöhlen und der Nasenpassage, auch bekannt als Sinusitis)
- Harnwegsinfektionen
- Erhöhte Werte von Lipiden (Fette) im Blut (Hypercholesterinämie)
- Verringerter Appetit
- Kopfschmerzen
- Husten
- Geschwüre im Mund
- Durchfall
- Kranksein (Erbrechen)
- Akne
- Hautausschlag
- Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- Menstruationsstörungen wie Ausbleiben der Periode (Amenorrhoe) oder unregelmäßige Perioden
- Halsschmerzen (Pharyngitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Anzeichen eines Bluthochdrucks (Hypertonie)

Häufige Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*
- Mittelohrentzündung
- Geschwollenes, blutendes Zahnfleisch (Anzeichen einer Zahnfleischentzündung, auch bekannt als Gingivitis)
- Hautentzündung (Zellulitis)
- Hohe Werte von Lipiden (Fetten) im Blut (Hyperlipidämie, erhöhte Triglyzeride)
- Niedriger Wert von Phosphat im Blut (Hypophosphatämie)
- Hohe Blutzuckerwerte (Hyperglykämie)
- Müdigkeit, Atemlosigkeit, Schwindel, blasse Haut (Anzeichen für einen niedrigen Wert an roten Blutkörperchen, auch bekannt als Anämie)
- Fieber, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund wegen einer Infektion (Anzeichen für einen niedrigen Wert an weißen Blutkörperchen, auch bekannt als Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie)
- Spontane Blutungen oder blaue Flecken (Anzeichen für einen niedrigen Wert an Blutplättchen, auch bekannt als Thrombozytopenie)
- Schmerzen im Mund
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Magenprobleme wie Unwohlsein (Übelkeit)
- Schmerzen im Oberbauch
- Starke Schmerzen im Unterleib und der Beckengegend, die stechend sein können, mit Menstruationsstörungen (Eierstockzysten)
- Blähungen (Flatulenz)
- Verstopfung
- Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geschwollener und geblähter Bauch (Anzeichen einer Entzündung der Magenschleimhaut, auch bekannt als Gastritis oder virale Gastroenteritis)
- Hauttrockenheit, Juckreiz (Pruritus)
- Eine Entzündung der Haut, die gekennzeichnet ist durch Rötung, Juckreiz und nässende, mit Flüssigkeit gefüllte Zysten, die sich verschuppen, verkrusten oder verhärten (akneförmige Dermatitis)
- Haarausfall (Alopezie)

- Eiweiß im Urin
- Menstruationsstörungen wie starke Perioden (Menorrhagie) oder Scheidenblutungen
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Reizbarkeit
- Aggression
- Hoher Blutwert des Enzyms Laktatdehydrogenase, das Hinweise über die Gesundheit bestimmter Organe liefert
- Hohe Werte des Hormons, das den Eisprung auslöst (luteinisierendes Hormon im Blut erhöht)
- Gewichtsverlust

Gelegentliche Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)*
- Muskelkrämpfe, Fieber, rot-brauner Urin. Dies können Symptome einer Muskelerkrankung (Rhabdomyolyse) sein
- Husten mit Schleim, Brustschmerzen, Fieber (Anzeichen einer Entzündung der Atemwege, auch bekannt als Virus-Bronchitis)
- Gestörter Geschmackssinn (Dysgeusie)
- Menstruationsstörungen wie verzögerte Perioden
- Erhöhte Werte weiblicher Sexualhormone (follikelstimmulierendes Hormon im Blut erhöht)

Nicht bekannt *(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
- Reaktionen an der Stelle früherer Strahlentherapie, z. B. Hautrötung oder Lungenentzündung (sogenanntes „*Radiation-Recall-Syndrom*“)
- Verschlimmerung von Nebenwirkungen einer Strahlentherapie

Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt und/oder Apotheker. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mittelschwer und werden im Allgemeinen verschwinden, wenn Ihre Behandlung für einige Tage unterbrochen wird.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die Everolimus zur Behandlung von anderen Erkrankungen als TSC eingenommen haben:
- Nierenfunktionsstörungen: Veränderte Häufigkeit oder Ausbleiben des Wasserlassens können Anzeichen für ein Nierenversagen sein und wurden bei einigen Patienten beobachtet, die Everolimus erhielten. Weitere Symptome können einen veränderten Nierenfunktionstest einschließen (Anstieg von Kreatinin).
- Anzeichen einer Herzinsuffizienz wie z. B. Kurzatmigkeit, Atembeschwerden im Liegen, geschwollene Füße oder Beine
- Blockierung oder Verstopfung eines Blutgefäßes (Vene) in den Beinen (Thrombose der tiefen Venen). Die Symptome können Schwellung und/oder Schmerzen in einem Bein (üblicherweise in der Wade), Rötung oder Hauterwärmung in der betroffenen Region einschließen
- Wundheilungsprobleme
- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)

Bei einigen Patienten unter Votubia wurde das Wiederauftreten einer Hepatitis B beobachtet. Berichten Sie Ihrem Arzt, wenn während der Behandlung mit Everolimus Anzeichen einer Hepatitis B auftreten. Die ersten Anzeichen können Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen und Entzündung einschließen. Andere Anzeichen können Müdigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut) und Schmerzen im rechten Oberbauch sein. Ein blasser Stuhl oder ein dunkel gefärbter Urin können ebenfalls Anzeichen einer Hepatitis sein.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Votubia aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Folienstreifen der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25°C lagern.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
- Die Blisterpackung erst unmittelbar vor der Anwendung der Votubia Tabletten öffnen.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Packung ist beschädigt oder weist Zeichen von Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Votubia Tabletten enthalten

- Der Wirkstoff ist Everolimus.
  Jede Votubia 2,5 mg Tablette enthält 2,5 mg Everolimus.
  Jede Votubia 5 mg Tablette enthält 5 mg Everolimus.
  Jede Votubia 10 mg Tablette enthält 10 mg Everolimus.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321), Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Crospovidon (Typ A) und Lactose (siehe Abschnitt 2 „Votubia enthält Lactose“).

Wie Votubia Tabletten aussehen und Inhalt der Packung

Votubia 2,5 mg Tabletten sind weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten. Sie haben die Prägung „LCL“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.
Votubia 5 mg Tabletten sind weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten. Sie haben die Prägung „5“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.
Votubia 10 mg Tabletten sind weiße bis leicht gelbliche, längliche Tabletten. Sie haben die Prägung „UHE“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 2,5 mg Tabletten sind in Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit jeweils 10 x 1 Tabletten erhältlich.
Votubia 5 mg Tabletten sind in Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit jeweils 10 x 1 Tabletten erhältlich.
Votubia 10 mg Tabletten sind in Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit jeweils 10 x 1 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Stärken in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Everolimus

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Votubia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Votubia beachten?
3. Wie ist Votubia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Votubia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Votubia und wofür wird es angewendet?

Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten einen Wirkstoff mit dem Namen Everolimus. Es wird angewendet, um Kinder ab 2 Jahren und Erwachsene mit partiellen Krampfanfällen, mit oder ohne sekundärer Generalisierung (Epilepsie), die im Zusammenhang mit einer genetischen Erkrankung namens tuberöse Sklerose (TSC) stehen, zu behandeln und die durch andere Arzneimittel gegen Epilepsie nicht ausreichend behandelt werden können. Partielle Anfälle beginnen, in dem sie zunächst nur eine Gehirnhälfte betreffen, aber sie können sich ausdehnen und sich auf größere Gebiete in beiden Gehirnhälften ausbreiten (sogenannte „sekundäre Generalisation“). Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Epilepsie angewendet.

Votubia ist auch ein Anti-Tumor-Arzneimittel, das bestimmte Zellen im Körper am Wachstum hindern kann. Es kann die Größe von Hirntumoren, sogenannten subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA), verringern, die ebenfalls von der TSC verursacht werden.

Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden angewendet zur Behandlung von SEGA im Zusammenhang mit TSC bei Erwachsenen und Kindern, für die ein chirurgischer Eingriff nicht angemessen ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Votubia beachten?

Votubia wird nur von einem Arzt verschrieben, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit SEGA oder Krampfanfällen und Zugang zu Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Menge von Votubia in Ihrem Blut hat.

Bitte befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen des Arztes. Möglicherweise unterscheiden sie sich von den allgemeinen Informationen, die in dieser Gebrauchsinformation enthalten sind. Wenn Sie noch Fragen zu Votubia haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist, fragen Sie Ihren Arzt.

Votubia darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Everolimus, ähnliche Arzneimittel wie z. B. Sirolimus oder Temsirolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie bereits allergische Reaktionen hatten, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte **sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Votubia einnehmen**:

- wenn Sie Leberprobleme haben oder schon einmal an einer Krankheit gelitten haben, die möglicherweise Ihre Leber geschädigt hat. In diesem Fall muss Ihnen Ihr Arzt Votubia möglicherweise in einer anderen Dosierung verschreiben oder die Behandlung für kurze Zeit oder auch dauerhaft abbrechen.
- wenn Sie Diabetes (einen hohen Blutzuckerspiegel) haben. Votubia kann den Blutzuckerspiegel anheben und eine Zuckerkrankheit verschlechtern. Dies kann die Notwendigkeit einer Insulinbehandlung und/oder einer oralen Therapie gegen die Zuckerkrankheit zur Folge haben. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sehr großen Durst haben oder häufiger Wasser lassen müssen.
- wenn Sie während der Einnahme von Votubia geimpft werden müssen, weil eine Impfung weniger wirksam sein kann. Bei Kindern mit SEGA oder Krampfanfällen ist es wichtig, vor der Behandlung mit Votubia mit dem Arzt über das Impfprogramm während der Kindheit zu sprechen.
- wenn Sie einen hohen Cholesterinwert haben. Votubia kann den Cholesterinwert und/oder den Wert anderer Blutfette erhöhen.
- wenn Sie kürzlich eine größere Operation hatten oder eine noch nicht verheilte Wunde nach einer Operation haben. Votubia kann das Risiko für Probleme bei der Wundheilung verstärken.
- wenn Sie eine Infektion haben. Es kann erforderlich sein, Ihre Infektion vor der Gabe von Votubia zu behandeln.
- wenn Sie bereits eine Hepatitis B hatten, weil diese während der Behandlung mit Votubia wieder auftreten kann (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- wenn Sie eine Strahlentherapie erhalten haben oder bekommen sollen.

Votubia kann auch:
- Geschwüre im Mund (orale Ulzerationen) verursachen.
- Ihr Immunsystem schwächen. Daher kann bei Ihnen das Risiko bestehen, an einer Infektion zu erkranken, wenn Sie Votubia einnehmen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Fieber haben oder andere Anzeichen einer Infektion bemerken. Einige Infektionen können schwerwiegend sein und bei Erwachsenen und Kindern fatale Folgen haben.
- Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen. Deshalb wird Ihr Arzt Ihre Nierenfunktion überwachen, während Sie Votubia einnehmen.
- Kurzatmigkeit, Husten und Fieber verursachen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“).
- Komplikationen bei einer Strahlentherapie verursachen. Schwerwiegende Reaktionen auf eine Strahlentherapie (wie Kurzatmigkeit, Übelkeit, Durchfall, Hautausschläge und Wundsein in Mund, Zahnfleisch und Rachen), einschließlich Todesfälle, wurden bei einigen Patienten beobachtet, die Everolimus gleichzeitig mit einer Strahlentherapie einnahmen oder die Everolimus kurz nach einer Strahlentherapie eingenommen haben. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die Everolimus einnahmen und in der Vergangenheit eine Strahlentherapie erhalten hatten, über ein so genanntes „Radiation-Recall-Syndrom“ (einhergehend mit Hautrötung oder Lungenentzündung an der Stelle einer früheren Strahlentherapie) berichtet.
  Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in naher Zukunft eine Strahlentherapie planen oder bereits eine Strahlentherapie hatten.
-

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.

Vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird Ihr Blut untersucht. Dabei wird überprüft, wie viele Blutzellen (weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen und Blutplättchen) sich in Ihrem Körper befinden, um festzustellen, ob Votubia auf diese Zellen eine unerwünschte Wirkung hat. Auch Ihre Nierenfunktion (Kreatininwerte, Harnstoff-Stickstoff-Wert im Blut oder Eiweiß im Urin), Leberfunktion (Transaminasenwerte) sowie Ihre Blutzucker- und Lipidwerte werden mit Blutuntersuchungen kontrolliert, da Votubia auch diese Werte beeinflussen kann.

Regelmäßige Blutuntersuchungen sind auch erforderlich, um die Menge von Votubia in Ihrem Blut zu messen; dies hilft Ihrem Arzt zu entscheiden, wie viel Votubia Sie einnehmen müssen.

Kinder und Jugendliche
Votubia kann bei Kindern und Jugendlichen mit SEGA im Zusammenhang mit einer TSC angewendet werden.

Votubia darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren mit TSC und Krampfanfällen angewendet werden.

Einnahme von Votubia zusammen mit anderen Arzneimitteln
Votubia kann möglicherweise die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn Sie Votubia zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, muss Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung von Votubia oder die Dosierung der anderen Arzneimittel verändern.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die folgenden Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen bei Votubia erhöhen:
- Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Fluconazol und andere Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen.
- Clarithromycin, Telithromycin oder Erythromycin, Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.
- Ritonavir und andere Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS.
- Verapamil oder Diltiazem zur Behandlung von Herzerkrankungen oder Bluthochdruck.
- Dronedaron, ein Arzneimittel, das zur Regulierung Ihres Herzschlags verwendet wird.
- Ciclosporin, ein Arzneimittel, das zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen Ihres Körpers nach Organtransplantationen angewendet wird.
- Imatinib. Wird angewendet um das Wachstum krankhafter Zellen zu hemmen.
- Angiotensin-Conversions-Enzym-(ACE-)Hemmer (wie z. B. Ramipril), die zur Behandlung von Bluthochdruck oder anderen Herz-Kreislauf-Problemen verwendet werden.
- Cannabidiol (Anwendungsgebiete umfassen unter anderem die Behandlung von Krampfanfällen).

Die folgenden Arzneimittel können die Wirksamkeit von Votubia herabsetzen:
- Rifampicin zur Behandlung von Tuberkulose (TB).
- Efavirenz oder Nevirapin zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS.
- Johanniskraut (die lateinische Bezeichnung lautet *Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Produkt zur Behandlung von Depressionen und ähnlichen Leiden.
- Dexamethason ein Kortisonpräparat zur Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen einschließlich Entzündungen und Immunerkrankungen.
- Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital und andere Antiepileptika gegen Krämpfe oder Anfälle.

Alle oben aufgeführten Arzneimittel sollten Sie während Ihrer Behandlung mit Votubia vermeiden. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Dosierung von Votubia ändern.

Wenn Sie ein Arzneimittel gegen epileptische Anfälle einnehmen/anwenden, kann unter Umständen eine Anpassung der Dosis (Steigerung oder Verminderung) Ihrer Epilepsiearzneimittel auch eine Dosisänderung von Votubia erforderlich machen. Dies wird Ihr Arzt entscheiden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich die Dosis Ihres Epilepsiearzneimittels ändert.

Wenn Sie eine spezielle Diät befolgen, um die Häufigkeit Ihrer Krampfanfälle zu verringern, informieren Sie bitte Ihren Arzt, bevor Sie Votubia einnehmen.

Einnahme von Votubia zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Vermeiden Sie Grapefruits und Grapefruitsaft während der Behandlung mit Votubia. Diese können die Menge von Votubia im Blut möglicherweise gefährlich erhöhen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Schwangerschaft
Votubia kann das ungeborene Kind schädigen und wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

Frauen, die schwanger werden könnten, müssen während der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine hoch wirksame Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie trotz dieser Maßnahmen vermuten, schwanger geworden zu sein, fragen Sie bitte Ihren Arzt um Rat, **bevor** Sie Votubia weiter einnehmen.

Stillzeit
Votubia kann ein Kind, das gestillt wird, schädigen. Sie sollten während der Behandlung und 2 Wochen nach der letzten Einnahme von Votubia nicht stillen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie stillen.

Fortpflanzungsfähigkeit
Votubia kann die männliche und weibliche Fruchtbarkeit beeinflussen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Kinder haben möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Wenn Sie sich ungewöhnlich müde fühlen (Müdigkeit ist eine häufige Nebenwirkung), müssen Sie beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein.

Votubia enthält Lactose
Votubia enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Votubia erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Votubia einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Votubia gibt es als Tabletten und als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nehmen Sie gleichbleibend entweder nur Tabletten oder nur Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ein und niemals eine Kombination aus beiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel von Votubia ist einzunehmen?
Ihr Arzt wird bestimmen, welche Dosis von Votubia Sie benötigen. Diese ist abhängig von:
- Ihrem Alter
- Ihrer Körpergröße
- der Gesundheit Ihrer Leber
- von anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen/anwenden.

Es werden bei Ihnen während der Behandlung mit Votubia Blutuntersuchungen durchgeführt. Dies ist erforderlich, um die Menge von Votubia in Ihrem Blut zu bestimmen und die für Sie beste Tagesdosis zu ermitteln.

Wenn bei Ihnen während der Einnahme von Votubia bestimmte Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4), verringert Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung oder stoppt Ihre Behandlung, entweder für eine kurze Zeit oder auf Dauer.

Wie ist dieses Arzneimittel einzunehmen?
- Nehmen Sie Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einmal täglich.
- Nehmen Sie sie jedes Mal zur gleichen Tageszeit ein.
- Nehmen Sie sie entweder mit oder ohne eine Mahlzeit ein, aber tun Sie dies jeden Tag auf dieselbe Weise.

Nehmen Sie die Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nur als Suspension ein.
Kauen oder zerkleinern Sie die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht. Schlucken Sie sie nicht im Ganzen. Sie müssen die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit Wasser vermischen und eine trübe Flüssigkeit (Suspension zum Einnehmen) herstellen.

Wie ist die Suspension zum Einnehmen herzustellen und einzunehmen?
Bereiten Sie die Suspension zum Einnehmen zu, indem Sie die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit Wasser entweder in einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder in einem kleinen Glas mischen. Sie müssen die Suspension unmittelbar nach der Herstellung trinken. Wenn Sie sie nicht innerhalb von 30 Minuten bei Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. innerhalb von 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases trinken, verwerfen Sie sie und bereiten Sie eine neue Suspension zu. Bitte lesen Sie hierzu die genaue Anweisung am Ende dieser Packungsbeilage um zu erfahren, wie dies zu tun ist. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Spezielle Informationen für Pflegekräfte
Pflegekräfte sind angewiesen, Kontakt mit der Suspension aus Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu vermeiden. Waschen Sie Ihre Hände sorgfältig vor und nach der Herstellung der Suspension.

Wenn Sie eine größere Menge von Votubia eingenommen haben, als Sie sollten
– Wenn Sie zu viel Votubia eingenommen haben oder jemand anderer versehentlich Ihre Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen eingenommen hat, ist sofort ein Arzt oder ein Krankenhaus aufzusuchen. Möglicherweise ist eine dringende Behandlung erforderlich.
– Nehmen Sie den Umkarton und diese Packungsbeilage mit, damit der Arzt weiß, welches Arzneimittel eingenommen wurde.

Wenn Sie die Einnahme von Votubia vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, setzen Sie die Einnahme beim nächsten Mal wie üblich fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Votubia abbrechen
Hören Sie mit der Einnahme von Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt auf.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

BEENDEN Sie die Einnahme von Votubia und suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe auf, wenn Sie oder Ihr Kind eine der folgenden Anzeichen für eine allergische Reaktion zeigen:
- Schwierigkeiten beim Atmen und Schlucken
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals (Anzeichen eines Angioödems)
- Starkes Jucken der Haut mit rotem Hautausschlag oder Blasen

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Votubia beinhalten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (*kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*)
– Fieber, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, Keuchen (Anzeichen einer Lungenentzündung wegen einer Infektion, auch bekannt als Pneumonie)

Häufige Nebenwirkungen (*kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*)

- Schwellung, Schwere- oder Spannungsgefühl, Schmerzen, verringerte Beweglichkeit von Körperteilen (dies kann überall im Körper auftreten und ist ein möglicher Hinweis auf eine abnormale Flüssigkeitsansammlung im Gewebe aufgrund einer Blockade im Lymphsystem, auch bekannt als Lymphödem)
- Hautausschlag, Juckreiz, Nesselausschlag, Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Schwindel (Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion, auch bekannt als Überempfindlichkeit)
- Fieber, Husten, Schwierigkeiten beim Atmen, Keuchen (Anzeichen einer Lungenentzündung, auch bekannt als Pneumonitis)

Gelegentliche Nebenwirkungen (*kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*)

- Hautausschlag bestehend aus kleinen mit Flüssigkeit gefüllten Blasen auf einer geröteten Haut (Anzeichen einer Virusinfektion, die möglicherweise schwerwiegend sein kann, auch bekannt als Herpes zoster)
- Fieber, Schüttelfrost, erhöhte Atem- und Herzfrequenz, Hautausschlag und möglicherweise Verwirrtheit und Desorientierung (Anzeichen einer schweren Infektion, auch bekannt als Sepsis)

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, weil diese lebensbedrohlich sein könnten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Votubia:

Sehr häufige Nebenwirkungen *(kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- Infektionen der oberen Atemwege
- Halsschmerzen und laufende Nase (Nasopharyngitis)
- Kopfschmerzen, Druck in den Augen, der Nase oder dem Wangenbereich (Anzeichen einer Entzündung der Nebenhöhlen und der Nasenpassage, auch bekannt als Sinusitis)
- Harnwegsinfektionen
- Erhöhte Werte von Lipiden (Fette) im Blut (Hypercholesterinämie)
- Verringerter Appetit
- Kopfschmerzen
- Husten
- Geschwüre im Mund
- Durchfall
- Kranksein (Erbrechen)
- Akne
- Hautausschlag
- Müdigkeitsgefühl
- Fieber
- Menstruationsstörungen wie Ausbleiben der Periode (Amenorrhoe) oder unregelmäßige Perioden
- Halsschmerzen (Pharyngitis)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Anzeichen eines Bluthochdrucks (Hypertonie)

Häufige Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*
- Mittelohrentzündung
- Geschwollenes, blutendes Zahnfleisch (Anzeichen einer Zahnfleischentzündung, auch bekannt als Gingivitis)
- Hautentzündung (Zellulitis)
- Hohe Werte von Lipiden (Fetten) im Blut (Hyperlipidämie, erhöhte Triglyzeride)
- Niedriger Wert von Phosphat im Blut (Hypophosphatämie)
- Hohe Blutzuckerwerte (Hyperglykämie)
- Müdigkeit, Atemlosigkeit, Schwindel, blasse Haut (Anzeichen für einen niedrigen Wert an roten Blutkörperchen, auch bekannt als Anämie)
- Fieber, Halsschmerzen oder Geschwüre im Mund wegen einer Infektion (Anzeichen für einen niedrigen Wert an weißen Blutkörperchen, auch bekannt als Leukopenie, Lymphopenie, Neutropenie)
- Spontane Blutungen oder blaue Flecken (Anzeichen für einen niedrigen Wert an Blutplättchen, auch bekannt als Thrombozytopenie)
- Schmerzen im Mund
- Nasenbluten (Epistaxis)
- Magenprobleme wie Unwohlsein (Übelkeit)
- Schmerzen im Oberbauch
- Starke Schmerzen im Unterleib und der Beckengegend, die stechend sein können, mit Menstruationsstörungen (Eierstockzysten)
- Blähungen (Flatulenz)
- Verstopfung
- Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, geschwollener und geblähter Bauch (Anzeichen einer Entzündung der Magenschleimhaut, auch bekannt als Gastritis oder virale Gastroenteritis)
- Hauttrockenheit, Juckreiz (Pruritus)
- Eine Entzündung der Haut, die gekennzeichnet ist durch Rötung, Juckreiz und nässende, mit Flüssigkeit gefüllte Zysten, die sich verschuppen, verkrusten oder verhärten (akneförmige Dermatitis)
- Haarausfall (Alopezie)
- Eiweiß im Urin
- Menstruationsstörungen wie starke Perioden (Menorrhagie) oder Scheidenblutungen
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Reizbarkeit
- Aggression
- Hoher Blutwert des Enzyms Laktatdehydrogenase, das Hinweise über die Gesundheit bestimmter Organe liefert
- Hohe Werte des Hormons, das den Eisprung auslöst (luteinisierendes Hormon im Blut erhöht)
- Gewichtsverlust

Gelegentliche Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)*
- Muskelkrämpfe, Fieber, rot-brauner Urin. Dies können Symptome einer Muskelerkrankung (Rhabdomyolyse) sein
- Husten mit Schleim, Brustschmerzen, Fieber (Anzeichen einer Entzündung der Atemwege, auch bekannt als Virus-Bronchitis)
- Gestörter Geschmackssinn (Dysgeusie)
- Menstruationsstörungen wie verzögerte Perioden
- Erhöhte Werte weiblicher Sexualhormone (follikelstimmulierendes Hormon im Blut erhöht)

Nicht bekannt *(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
- Reaktionen an der Stelle früherer Strahlentherapie, z. B. Hautrötung oder Lungenentzündung (sogenanntes „*Radiation-Recall-Syndrom*“)
- Verschlimmerung von Nebenwirkungen einer Strahlentherapie

Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, sagen Sie es bitte Ihrem Arzt und/oder Apotheker. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mittelschwer und werden im Allgemeinen verschwinden, wenn Ihre Behandlung für einige Tage unterbrochen wird.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die Everolimus zur Behandlung von anderen Erkrankungen als TSC eingenommen haben:
- Nierenfunktionsstörungen: Veränderte Häufigkeit oder Ausbleiben des Wasserlassens können Anzeichen für ein Nierenversagen sein und wurden bei einigen Patienten beobachtet, die Everolimus erhielten. Weitere Symptome können einen veränderten Nierenfunktionstest einschließen (Anstieg von Kreatinin).
- Anzeichen einer Herzinsuffizienz wie z. B. Kurzatmigkeit, Atembeschwerden im Liegen, geschwollene Füße oder Beine
- Blockierung oder Verstopfung eines Blutgefäßes (Vene) in den Beinen (Thrombose der tiefen Venen). Die Symptome können Schwellung und/oder Schmerzen in einem Bein (üblicherweise in der Wade), Rötung oder Hauterwärmung in der betroffenen Region einschließen
- Wundheilungsprobleme
- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)

Bei einigen Patienten unter Votubia wurde das Wiederauftreten einer Hepatitis B beobachtet. Berichten Sie Ihrem Arzt, wenn während der Behandlung mit Everolimus Anzeichen einer Hepatitis B auftreten. Die ersten Anzeichen können Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen und Entzündung einschließen. Andere Anzeichen können Müdigkeit, Appetitverlust, Übelkeit, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut) und Schmerzen im rechten Oberbauch sein. Ein blasser Stuhl oder ein dunkel gefärbter Urin können ebenfalls Anzeichen einer Hepatitis sein.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Votubia aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Folienstreifen der Blisterpackung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
- Die Blisterpackung erst unmittelbar vor der Anwendung der Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen öffnen.
- Die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Suspension wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten nachgewiesen. Nach der Zubereitung muss die Suspension unmittelbar eingenommen werden. Wenn Sie sie nicht innerhalb von 60 Minuten einnehmen, verwerfen Sie sie und bereiten Sie eine neue Suspension zu.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Packung ist beschädigt oder weist Zeichen von Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthalten

- Der Wirkstoff ist Everolimus.
  Jede Votubia 1 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 1 mg Everolimus.
  Jede Votubia 2 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Everolimus.
  Jede Votubia 3 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 3 mg Everolimus.
  Jede Votubia 5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 5 mg Everolimus.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321), Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Mannitol (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid (siehe Abschnitt 2 „Votubia enthält Lactose“).

Wie Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aussehen und Inhalt der Packung

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe. Sie haben die Prägung „D1“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.
Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe. Sie haben die Prägung „D2“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.
Votubia 3 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe. Sie haben die Prägung „D3“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.
Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten mit einer abgeschrägten Kante und ohne Bruchkerbe. Sie haben die Prägung „D5“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

Votubia 1 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind in Packungen zu 30 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit jeweils 10 x 1 Tabletten erhältlich.
Votubia 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind in Packungen zu 10 x 1, 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit jeweils 10 x 1 Tabletten erhältlich.
Votubia 3 mg und Votubia 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind in Packungen zu 30 x 1 oder 100 x 1 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit jeweils 10 x 1 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen und Stärken in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

HINWEISE FÜR DIE ANWENDUNG

Lesen und befolgen Sie diese Hinweise sorgfältig, damit Sie wissen, wie Sie dieses Arzneimittel richtig zubereiten. Es wird wie eine trübe Flüssigkeit aussehen (bekannt als Suspension zum Einnehmen).

Verwenden Sie eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder ein kleines Glas ausschließlich für die Zubereitung und Einnahme der Votubia-Suspension – sie dürfen für nichts anderes verwendet werden.

Wichtige Informationen:

Sie dürfen Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nur als Suspension einnehmen.

Diese Hinweise gelten für Dosen zwischen 1 mg und 10 mg.

- Sie können jedesmal höchstens 10 mg und maximal 5 Tabletten mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder dem kleinen Glas einnehmen.
- Wenn Sie eine höhere Dosis oder mehr als 5 Tabletten einnehmen müssen, teilen Sie die Dosis auf und wiederholen Sie die Schritte mit derselben Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen oder demselben kleinen Glas.
- Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie die Dosis aufzuteilen ist.

Pflegekräfte sollten Hautkontakt mit der Suspension zum Einnehmen vermeiden. Bewahren Sie das Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

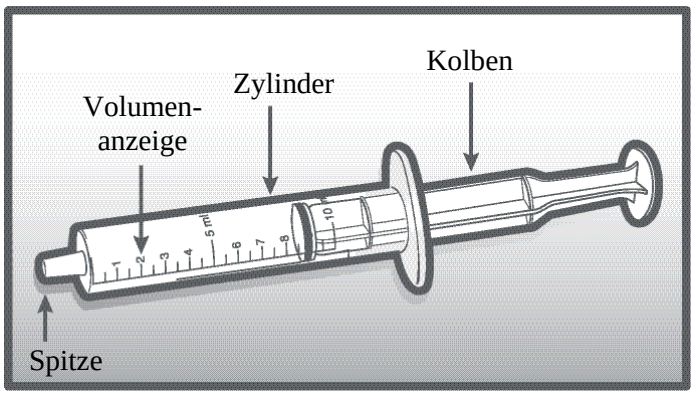
Verwenden Sie für die Zubereitung der Suspension nur Wasser (trinkbares Leitungswasser oder stilles Tafelwasser). Verwenden Sie keine Säfte oder andere Flüssigkeiten.

Der Patient muss die Suspension unmittelbar nach ihrer Herstellung trinken. Wenn der Patient sie nicht innerhalb von 30 Minuten bei Verwendung einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bzw. innerhalb von 60 Minuten bei Verwendung eines kleinen Glases trinkt, muss die Suspension zum Einnehmen verworfen werden und es muss eine neue Suspension zubereitet werden.

Anweisungen für Pflegekräfte zur Herstellung der Suspension mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen:

Sie benötigen:

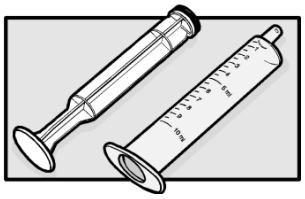
- Die Blisterpackung mit den Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
- Eine Schere zum Öffnen der Blisterpackung
- 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit einer Einteilung in 1 ml Schritten (zur einmaligen Verwendung): siehe nachstehende Abbildung
- 2 saubere Gläser
- Ungefähr 30 ml Wasser



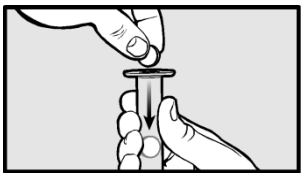
Vorbereitung

1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.

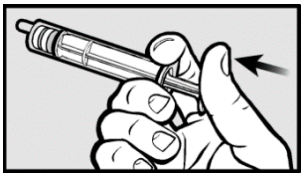
2. Nehmen Sie die 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ziehen Sie den Kolben vollständig aus dem Spritzenzylinder heraus.



Hinzufügen der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

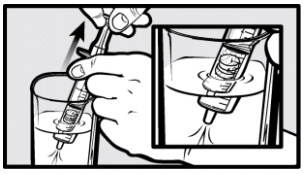


3. Verwenden Sie eine Schere, um die Blisterpackung entlang der gepunkteten Linie aufzuschneiden. Nehmen Sie die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aus der Blisterpackung. Geben Sie sie sofort in den Zylinder der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen.



4. Setzen Sie den Kolben wieder in den Zylinder der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ein. Drücken Sie den Kolben herunter, bis er die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berührt.

Wasser zugeben

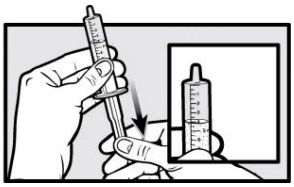


5. Füllen Sie ein kleines Glas mit Wasser (trinkbares Leitungswasser oder stilles Tafelwasser). Stecken Sie die Spitze der Spritze in das Wasser. Ziehen Sie etwa 5 ml Wasser auf, indem Sie den Kolben langsam bis zur 5 ml Markierung aus der Spritze herausziehen.

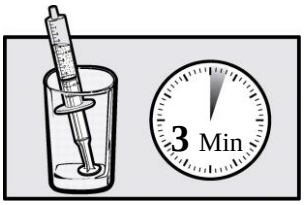
   Hinweis: Die Wassermenge in der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen muss nicht genau abgemessen werden, es sollten jedoch alle Tabletten bedeckt sein. Falls Tabletten im trockenen oberen Teil der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen steckenbleiben, tippen Sie die Spritze sanft an, bis sie ins Wasser fallen.

Mischen des Arzneimittels

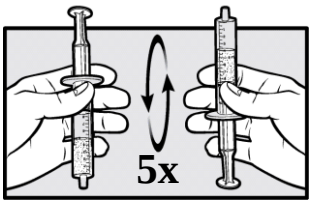
6. Halten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit der Spitze nach oben. Ziehen Sie den Kolben langsam bis zur 9-ml-Markierung der Spritze hinunter, um Luft hineinzuziehen.



7. Stellen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit der Spitze nach oben in ein sauberes, leeres Glas. Warten Sie 3 Minuten, bis die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vollständig zerfallen sind.

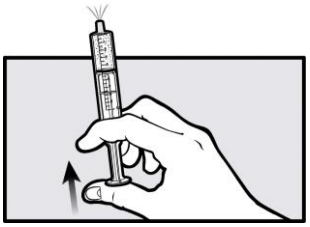


8. Mischen Sie vor Gabe der Dosis das Arzneimittel, indem Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen fünfmal langsam hin- und her wenden. Nicht schütteln. Verwenden Sie die Suspension zum Einnehmen dann sofort. Wenn Sie sie nicht innerhalb von 30 Minuten verwenden, verwerfen Sie sie und bereiten Sie eine neue Suspension zu.



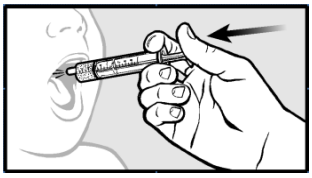
Luft entfernen

9. Halten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit der Spitze nach oben. Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um den Großteil der Luft zu entfernen (ein wenig Luft im Bereich der Spitze macht nichts aus).



Gabe des Arzneimittels

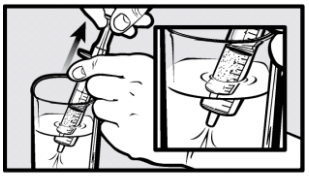
10. Führen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den Mund des Patienten. Drücken Sie den Kolben langsam hinein, um den gesamten Inhalt der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu geben.



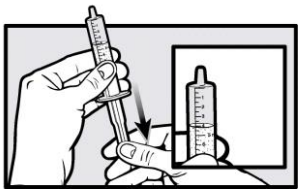
11. Entfernen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vorsichtig aus dem Mund des Patienten.

Sicherstellen, dass das gesamte Arzneimittel eingenommen wurde

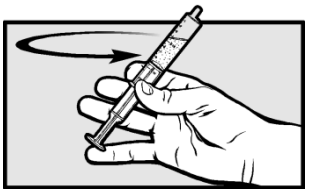
12. Stecken Sie die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in ein mit Wasser gefülltes Glas. Ziehen Sie den Kolben langsam nach oben und ziehen Sie 5 ml Wasser auf.



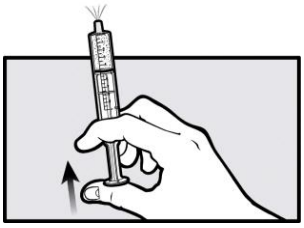
13. Halten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit der Spitze nach oben. Ziehen Sie den Kolben langsam bis zur 9-ml-Markierung der Spritze hinunter, um Luft hineinzuziehen.



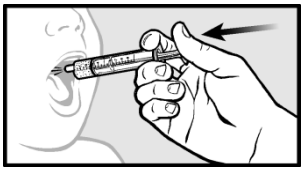
14. Halten Sie die Spitze der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen nach oben und schwenken Sie das Wasser, um Arzneimittelreste aufzunehmen.



15. Halten Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit der Spitze nach oben. Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, um den Großteil der Luft zu entfernen.



16. Führen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen in den Mund des Patienten. Drücken Sie den Kolben langsam hinein, um den gesamten Inhalt der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu geben.



17. Entfernen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen vorsichtig aus dem Mund des Patienten.

    Wenn die verschriebene Dosis mehr als 10 mg beträgt oder aus mehr als 5 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hergestellt werden muss, wiederholen Sie Schritt 2 bis 17, um die gesamte Dosis zu geben.

Reinigen

18. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu entsorgen ist.

19. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.

<u>Anweisungen für Patienten oder Pflegekräfte zur Herstellung der Suspension in einem kleinen Glas:</u>

Sie benötigen:

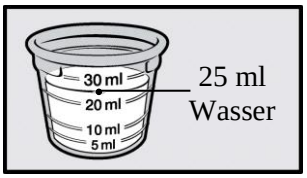
- Die Blisterpackung mit den Votubia Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
- Eine Schere zum Öffnen der Blisterpackung
- Ein kleines Glas (maximal 100 ml)
- 30-ml-Dosierbecher zum Abmessen des Wassers
- Etwa 50 ml Wasser zur Zubereitung der Suspension
- Löffel zum Umrühren

Vorbereitung

1. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.

Wasser zugeben

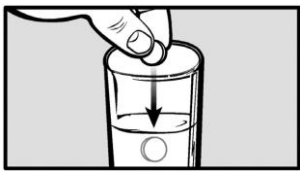
2. Füllen Sie etwa 25 ml Wasser in den 30-ml-Dosierbecher. Die Wassermenge muss nicht genau abgemessen werden.



3. Schütten Sie das Wasser aus dem Dosierbecher in das kleine Glas.

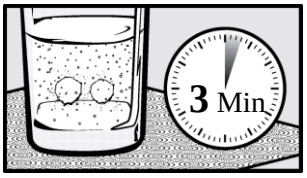
Hinzufügen der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

4. Verwenden Sie eine Schere, um die Blisterpackung entlang der gepunkteten Linie aufzuschneiden. Nehmen Sie die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aus der Blisterpackung.
5. Geben Sie die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ins Wasser.

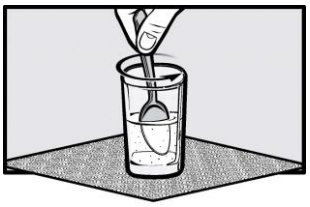


Mischen des Arzneimittels

6. Warten Sie 3 Minuten, bis die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vollständig zerfallen sind.



7. Verrühren Sie den Inhalt des Glases vorsichtig mit einem Löffel und fahren Sie dann unmittelbar mit Schritt 8 fort.

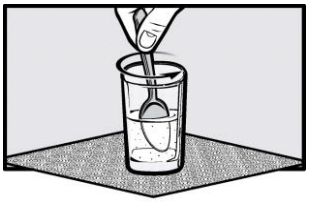


Einnahme des Arzneimittels

8. Der Patient muss die gesamte Suspension sofort aus dem Glas trinken. Wenn die Suspension nicht innerhalb von 60 Minuten eingenommen wird, verwerfen Sie sie und bereiten Sie eine neue Suspension zu.

Sicherstellen, dass das gesamte Arzneimittel eingenommen wurde

9. Füllen Sie das Glas mit der gleichen Menge Wasser (etwa 25 ml). Verrühren Sie den Inhalt mit dem Löffel, um alle Arzneimittelreste im Glas und am Löffel aufzunehmen.



10. Der Patient muss die gesamte Suspension aus dem Glas trinken.
Wenn die verschriebene Dosis mehr als 10 mg beträgt oder aus mehr als 5 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen hergestellt werden muss, wiederholen Sie Schritt 2 bis 10, um die gesamte Menge einzunehmen.

Reinigen

11. Reinigen Sie Glas und Löffel gründlich mit sauberem Wasser. Trocknen Sie Glas und Löffel mit einem sauberen Papiertuch. Bewahren Sie sie bis zum nächsten Mal an einem trockenen und sauberen Ort auf.

12. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände.