

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 2,5 mg tabletid
Votubia 5 mg tabletid
Votubia 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Votubia 2,5 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 74 mg laktoosi.

Votubia 5 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 5 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 149 mg laktoosi.

Votubia 10 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 10 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 297 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Votubia 2,5 mg tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, piklikud kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 10,1 mm pikad ja 4,1 mm laiad tabletid, mille ühel küljel on graveering „LCL“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 5 mg tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, piklikud kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 12,1 mm pikad ja 4,9 mm laiad tabletid, mille ühel küljel on graveering „5“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 10 mg tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, piklikud kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 15,1 mm pikad ja 6,0 mm laiad tabletid, mille ühel küljel on graveering „UHE“ ja teisel küljel „NVR“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev neeru angiomüolipoom

Votubia on näidustatud tuberoosse skleroosiga kaasneva neeru angiomüolipoomi raviks täiskasvanutel, kellel on komplikatsioonide oht (tuginedes näitajatele nagu kasvaja suurus või aneurüsmi olemasolu, mitmete või bilateraalsete kasvajate olemasolu) kuid kellele ei ole näidustatud kohene kirurgiline ravi.

Tõendid põhinevad angiomüolipoomi summaarse mahu muutuse analüüsil.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom

Votubia on näidustatud tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks täiskasvanutel ja lastel, kes vajavad ravi, kuid kellel kirurgiline ravi ei ole näidustatud.

Tõendid põhinevad subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutuse analüüsil. Edasist kliinilist kasu, nt haigusega seotud sümptomite paranemine, ei ole tõestatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Votubiaga peab alustama tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientide ravis ja ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimises kogenud arst.

Annustamine

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev neeru angiomüolipoom

Soovituslik annus on 10 mg everoliimust ööpäevas. Ravi tuleb jätkata kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni tekib sobimatu toksiline toime.

Kui annus ununeb manustamata, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom

Optimaalse terapeutilise toime saavutamiseks võib osutada vajalikuks ettevaatlik tiitrimine. Talutavad ja efektiivsed annused on patsienditi erinevad. Samaaegne ravi epilepsiavastaste ravimitega võib mõjutada everoliimuse metabolismi ja neid erinevusi veelgi suurendada (vt lõik 4.5).

Annustamine on individuaalne ja põhineb kehapindalal (*Body Surface Area – BSA*), mis leitakse Dubois' valemiga, kus kehamass (*weight - W*) on kilogrammides ja pikkus (*height - H*) sentimeetrites:

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

Votubia soovituslik algannus subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidele on 4,5 mg/m². Farmakokineetilise simulatsiooni põhjal on suurem algannus, 7 mg/m², soovitatav patsientidele vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat (vt lõik 5.2). Erineva tugevusega Votubia tablette võib kombineerida, et saada soovitud annus.

Everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres tuleb määrata vähemalt 1 nädal peale ravi alustamist. Annust tuleb tiitrida selliselt, et minimaalne kontsentratsioon oleks 5...15 ng/ml. Optimaalse efektiivsuse saamiseks võib vastavalt taluvusele antud vahemikus annust suurendada, et saavutada kõrgem minimaalne kontsentratsioon.

Individuaalse annuse tiitrimiseks tuleb annust suurendada 2,5 mg kaupa, et saavutada minimaalne sihtkontsentratsioon optimaalse kliinilise vastuse jaoks. Annuse tiitrimist plaanides tuleb arvestada

efektiivsust, ohutust, kaasuvat ravi ja olemasolevat minimaalset kontsentratsiooni. Individuaalse annuse tiitrimine võib põhineda lihtsal valemil:

uus everoliimuse annus = olemasolev annus $\times$ (sihtkontsentratsioon / olemasolev kontsentratsioon).

Näiteks on patsiendi keha pindalal põhinev olemasolev annus 2,5 mg tasakaalukontsentratsiooniga 4 ng/ml. Et saavutada sihtkontsentratsioon ülalpool alumist $C_{\min}$ -i piiri 5 ng/ml, nt 8 ng/ml, on uus everoliimuse annus 5 mg (suurenemine 2,5 mg olemasolevast ööpäevasest annusest). Kui arvutatud annus ei ole 2,5 mg kordne arv, tuleb saadud tulemus ümardada järgmise saadavaloleva tugevuseni.

Annustamissoovitused subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga lastele on samad, mis nimetatud haigusega täiskasvanud populatsioonile, väljaarvatud patsientidele vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat ning maksakahjustusega patsientidele (vt allpool lõik „Maksakahjustus“ ja lõik 5.2).

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahtu tuleb mõõta umbes kolme kuu möödumisel ravi alustamisest Votubiaga ja seejärel annust kohandada, arvestades subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutust, vastavat minimaalset kontsentratsiooni ja ravimi talutavust.

Niipea kui stabiilne annus on saavutatud, tuleb minimaalse kontsentratsiooni jälgimist jätkata muutuva kehapindalaga patsientidel iga 3 kuni 6 kuu tagant või stabiilse kehapindalaga patsientidel iga 6 kuni 12 kuu tagant kogu raviperioodi jooksul.

Ravi tuleb jätkata kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni tekib sobimatu toksiline toime.

Kui annus ununeb manustamata, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Võimalikud tõsised ja/või talumatud kõrvaltoimed võivad nõuda annuse vähendamist ja/või Votubiaga ravi ajutist katkestamist. 1. astme kõrvaltoimete korral ei ole annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Kui on vajalik annuse vähendamine, on soovitatav annus ligikaudu 50% väiksem kui eelnevalt manustatud ööpäevane annus. Kui annust kohandatakse väiksemaks, kui madalaim saadaolev tugevus, tuleb kaaluda ööpäevase annustamisskeemi muutmist.

Tabelis 1 on esitatud soovitused annuse kohandamiseks teatud kõrvaltoimete korral (vt ka lõik 4.4).

Tabel 1 Soovitused Votubia annuse kohandamiseks

Kõrvaltoime	Raskusaste¹	Votubia annuse kohandamine
Mittenakkuslik pneumoniit	2. aste	Kaaluda ravi katkestamist kuni sümptomid paranevad ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud. Katkestada ravi, kui 4 nädala jooksul ei ole toimunud paranemist.
	3. aste	Katkestada ravi Votubiaga kuni sümptomid on paranenud ≤ 1 . astmeni. Kaaluda Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
Stomatiit	2. aste	Annuse ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga samas annuses. Kui stomatiit tekib uuesti 2. astmel, katkestada ravi kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
Teised mittehematoloogilised mürgistused (välja arvatud metaboolsed juhud)	2. aste	Kui mürgistus on talutav, ei ole vaja annust kohandada. Kui mürgistus muutub talumatuks, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga samas annuses. Kui mürgistus tekib uuesti 2. astmel, tuleb ravi Votubiaga katkestada kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Kaaluda Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.

Metaboolsed sündmused (nt hüperglükeemia, düslipideemia)	2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
Trombotsütopeenia	2. aste ($<75 \geq 50 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni ($\geq 75 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi samas annuses.
	3. ja 4. aste ($<50 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni ($\geq 75 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
Neutropeenia	2. aste ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste ($<1 \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi samas annuses.
	4. aste ($<0,5 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
Feбриilne neutropeenia	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ja ilma palavikuta. Taasalustada Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
¹ Raskusastmed vastavad USA riikliku vähiinstituudi (<i>National Cancer Institute – NCI</i>) kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE</i>) versioonile 3.0		

Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravi saavatel patsientidel **tuleb**, kasutades selleks valideeritud analüüsimeetodit, jälgida everoliimuse terapeutilist kontsentratsiooni veres. Ravimi minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 1 nädala möödumisel esimese annuse manustamisest, pärast igat annuse või ravimvormi muutust, pärast CYP3A4 inhibiitorite samaaegse manustamise alustamist või muutust nende manustamises (vt lõigud 4.4 ja 4.5) või pärast igat muutust maksa seisundis (Child-Pugh järgi) (vt allpool lõik „Maksakahjustus“ ja lõik 5.2). Ravimi minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 2 kuni 4 nädala möödumisel pärast CYP3A4 indutseerijate samaaegse manustamise alustamist või muutust nende manustamises (vt lõigud 4.4 ja 4.5), sest arvestada tuleb indutseeritud ensüümide loomuliku degradatsiooniga.

Everoliimuse terapeutilise kontsentratsiooni jälgimist veres, kasutades selleks valideeritud analüüsimeetodit, **tuleks** kaaluda patsientidel, kellel ravitakse tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevat neeru angiomüolipoomi (vt lõik 5.1) pärast ravi alustamist, muutust CYP3A4 indutseerijate või inhibiitorite samaaegses manustamises (vt lõigud 4.4 ja 4.5) või pärast igat muutust maksa seisundis (Child-Pugh järgi) (vt allpool lõik „Maksakahjustus“ ja lõik 5.2).

Võimaluse korral kasutada kogu ravi käigus ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimiseks samu valideeritud analüüsimeetodeid ja laborit.

Ravimvormi vahetamine

Votubia on saadaval kahe ravimvormina: tabletid ja disperseeruvad tabletid. Votubia tabletid ja Votubia disperseeruvad tabletid **ei ole** omavahel vahetatavad. Kahte ravimvormi ei tohi kombineerida, et saada soovitud annus. Vastavalt näidustusele tuleb püsivalt kasutada sama ravimvormi.

Kui ravimvormi muuta, tuleb annust kohandada lähimale uue ravimvormi annusele milligrammides ning everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 1 nädala möödumisel (vt eespool lõik „Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine“).

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva neeru angiomüolipoomiga patsiendid:

- Kerge maksakahjustus (Child-Pugh klass A): soovituslik annus on 7,5 mg päevas
- Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B): soovituslik annus on 5 mg päevas
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C): Votubia on soovitatav ainult juhul, kui oodatav kasu on suurem kui risk. Sellisel juhul ei tohi ületada annust 2,5 mg päevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Kui patsiendi maksa staatus (Child-Pugh klass) ravi ajal muutub, tuleb annust kohandada.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsiendid:

<18-aastased patsiendid:

Votubia ei ole soovitatav <18-aastastele patsientidele, kellel on subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom ja maksakahjustus.

≥18-aastased patsiendid:

- Kerge maksakahjustus (Child-Pugh klass A): 75% soovituslikust algannusest, mis on arvatud kehapinna (ümardatud lähima suuruseni) järgi
- Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B): 50% soovituslikust algannusest, mis on arvatud kehapinna (ümardatud lähima suuruseni) järgi
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C): Votubia kasutamine on soovitatav vaid juhul, kui ravist saadav kasu ületab kaasnevad riskid. Sellisel juhul ei tohi kasutada suuremat annust kui 25% annusest, mis on arvatud kehapinna (ümardatud lähima suuruseni) järgi.

Everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb hinnata vähemalt 1 nädal pärast mis tahes muutust maksa seisundis (Child-Pugh järgi).

Lapsed

Votubia ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat, kellel on tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev neeru angiomüolipoom ja ei ole subependümaalset hiidrakulist astrotsütoomi, ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Votubia ohutus, efektiivsus ja farmakokineetiline profiil lastel vanuses alla 1 aasta, kellel on tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Kliiniliste uuringute andmete põhjal ei mõjuta Votubia kasvu ja puberteedia arengut.

Manustamisviis

Votubiat tuleb manustada suu kaudu üks kord ööpäevas iga päev kindlal kellaajal, alati koos toiduga või alati tühja kõhuga (vt lõik 5.2). Votubia tabletid tuleb neelata tervelt koos klaasi veega. Tablette ei tohi närida ega purustada. Patsientidele, kellel on tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev

subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom ja kes ei ole võimelised tablette alla neelama, tuleb Votubia tablett (tabletid) vahetult enne manustamist umbes 30 ml vees kergelt klaasis segades lahustada kuni tabletid on täielikult dispergeerunud (umbes 7 min). Pärast lahuse ära joomist tuleb klaasi jäänud ravim lahustada samas mahus vees ja ära juua (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste rapamütsiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mittenakkuslik pneumoniit

Mittenakkuslik pneumoniit on rapamütsiini derivaatide klassi ravimitele, sealhulgas everoliimusele omane kõrvaltoime. Mittenakkusliku pneumoniidi (sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse) juhte kirjeldati väga sageli everoliimust võtvatel patsientidel, kellel esines metastaatiline neerurakk-kartsinoom (vt lõik 4.8). Mõned juhud olid tõsised ja harvadel juhtudel on lõppenud surmaga. Mittenakkusliku pneumoniidi diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised hingamisteede häirete tunnused ja sümptomid, näiteks hüpoksia, pleuraefusioon, köha või hingeldus, ja kellel nakkuslikud, neoplastilised ja teised ravimist mittetingitud põhjused on asjakohaste analüüsidega välistatud. Mittenakkuslikust pneumoniidist tuleb diferentsiaaldiagnoosina välistada oportunistlikud infektsioonid, nagu *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) (vt allpool lõik „Infektsioonid“). Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti kohe mis tahes uutest või süvenevatest hingamisteede sümptomitest.

Patsiendid, kellel tekivad radioloogilised muutused, mis viitavad mittenakkuslikule pneumoniidile, kuid kellel sümptomid puuduvad või neid esineb vähe, võivad jätkata ravi Votubiaga ilma annust kohandamata. Kui sümptomid on mõeldukad, tuleb kaaluda ravi katkestamist kuni sümptomite taandumiseni. Määrata võib ravi kortikosteroididega. Ravi Votubiaga võib uuesti alustada, kasutades varem manustatud annusest ligikaudu 50% väiksemat annust ööpäevas.

Juhtudel, kus mittenakkusliku pneumoniidi sümptomid on tõsised, tuleb ravi Votubiaga katkestada ja kliiniliste sümptomite taandumiseni võib määrata ravi kortikosteroididega. Ravi Votubiaga võib sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist uuesti alustada, kasutades varem manustatud annusest ligikaudu 50% väiksemat annust ööpäevas.

Pneumocystis jirovecii (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) profülaktikat tuleb kaaluda patsientidel, kes vajavad mittenakkusliku pneumoniidi korral kortikosteroidravi.

Infektsioonid

Everoliimusel on immunosupressiivne toime, mistõttu võib ravim muuta patsiendid vastuvõtlikuks bakteriaalsetele, seen-, viirus- või algloomade poolt põhjustatud nakkustele, sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud nakkustele (vt lõik 4.8). Everoliimust võtvatel patsientidel, on kirjeldatud lokaalseid ja süsteemseid nakkusi, sealhulgas kopsupõletikku, teisi bakteriaalseid nakkusi, invasiivseid seennakkusi, näiteks aspergilloosi, kandidaasi või *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumooniat (PJP, PCP) ja viirusinfektsioone, sealhulgas B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist. Mõned nakkused on olnud tõsised (nt põhjustanud sepsist [sealhulgas septiline šokk], hingamis-, maksapuudulikkust) ja aeg-ajalt lõppenud surmaga nii täiskasvanutel kui lastel (vt lõik 4.8).

Arstid ja patsiendid peavad Votubiaga seonduvale suurenenud nakkusohule tähelepanu pöörama. Eelnevalt esinevaid infektsioone tuleb ravida asjakohaselt ja need peavad olema enne Votubiaga ravi alustamist täielikult lahenenud. Votubia võtmise ajal tuleb olla valvas nakkustunnuste ja -sümptomite osas. Kui infektsioon diagnoositakse, tuleb viivitamatult määrata asjakohane ravi ning kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist Votubiaga.

Kui diagnoositakse invasiivne süsteemne seennakkus, tuleb ravi Votubiaga viivitamatult ja jäädavalt lõpetada ning määrata patsiendile sobiv seenevastane ravi.

Everoliimust saanud patsientidel on teatatud *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) juhtudest, mõnel juhul surmlõppega. PJP/PCP võib olla seotud kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamisega. *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) profülaktikat tuleb kaaluda, kui samaaegselt on vaja kasutada kortikosteroidide või teisi immunosupressiivseid aineid.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Everoliimuse kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mille ilminguteks on muuhulgas (kuid mitte ainult) anafülaksia, hingeldus, õhetus, rindkerevalu või angioödeem (nt hingamisteede või keele turse koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.3).

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (nt hingamisteede ja keele turse, koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.5).

Stomatiit

Votubiat võtvatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit, sealhulgas suuhaavandid ja suuõõne mukosiit (vt lõik 4.8). Stomatiit ilmneb enamasti esimese 8 ravinädala jooksul. Ühe uuringuharuga uuring, kus postmenopausaalsed rinnavähiga naised said Afinitori (everoliimus) koos eksemestaaniga, näitas et kasutades esimesel 8 ravinädalal suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldavat lahust, võib väheneda stomatiidi esinemissagedus ja raskusaste (vt lõik 5.1). Seetõttu võib stomatiidi käsitlusse kuuluda profülaktika (täiskasvanutel) ja/või paikne ravi, näiteks suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldav lahus. Siiski tuleb vältida suuvee kasutamist, mis sisaldab alkoholi, vesinikperoksiidi, joodi ja tüümiani derivaate, kuna see võib seisundit halvendada. Soovitav on jälgida ja ravida seennakkust, eriti kui patsienti ravitakse kortikosteroidide sisaldavate ravimitega. Kui seennakkust ei ole diagnoositud, ei tohi seenevastaseid ravimeid kasutada (vt lõik 4.5).

Hemorraagia

Onkoloogilisel näidustusel ravitud patsientide puhul on teatatud tõsistest hemorraagia juhtudest. Tuberoosse skleroosi kompleksi näidustuse puhul ei teatatud tõsistest hemorraagia juhtumitest.

Votubiat võtvate patsientide puhul on soovitatav ettevaatus, eriti kasutades seda samaaegselt ainetega, mis teadaolevalt mõjutavad trombotsüütide funktsiooni või mis võivad suurendada hemorraagia riski. Samuti patsientidel, kellel on anamneesis verehüübimishäireid. Tervishoiutöötajad ja patsiendid peavad kogu ravi ajal olema valvsad verejooksu sümptomite suhtes, eriti kui esinevad mitmed hemorraagia riskifaktorid.

Neerupuudulikkuse juhud

Votubiaga ravi saanud patsientidel on täheldatud neerupuudulikkuse (sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse) juhtusid, kusjuures osa neist surmlõppega (vt lõik 4.8). Patsientide neerufunktsiooni tuleb jälgida iseäranis siis, kui patsientidel on täiendavaid riskitegureid, mis võivad veelgi neerufunktsiooni kahjustada.

Laboratoorsed analüüsid ja jälgimine

Neerutalitlus

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud seerumi kreatiniinitaseme tõusu, mis on tavaliselt kergekujuline ja proteinuuriat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Votubiaga ja korrapäraselt ravi ajal on

soovitav jälgida neerutalitlust, sealhulgas mõõta vere jääklämmastikku, proteiinide sisaldust uriinis või seerumi kreatiniinitaset.

Veresuhkru sisaldus

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud hüperglükeemiat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Votubiaga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida tühja kõhu seerumi glükoositaset. Sagedasem glükoositaseme jälgimine on soovitatav, kui Votubiat manustatakse koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüperglükeemiat. Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist Votubiaga saavutada optimaalne glükoositaseme regulatsioon.

Vere lipiidide sisaldus

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud düslipideemiat (sealhulgas hüperkolesteroleemiat ja hüpertriglütserideemiat). Soovitatav on vere kolesterooli- ja triglütseriidide taseme jälgimine enne ravi alustamist Votubiaga ja perioodiliselt ravi ajal ning samuti on soovitatav asjakohase ravi rakendamine.

Hematoloogilised näitajad

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud hemoglobiini, lümfotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide taseme vähenemist (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Votubiaga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav teostada täielik vereanalüüs.

Koostoimed

CYP3A4 ja/või mitmeid ravimeid rakust välja pumpava P-glükoproteiini (PgP) inhibiitorite ja indutseerijatega samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui **mõõdukate** CYP3A4 ja/või PgP inhibiitori või indutseeri samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt jälgida. Vajalikuks võib osutuda everoliimuse minimaalse kontsentratsiooni jälgimine ja Votubia annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi **tugevate** CYP3A4/PgP inhibiitoritega viib everoliimuse plasmakontsentratsiooni märkimisväärse suurenemiseni (vt lõik 4.5). Praegu puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste andmiseks sellises olukorras. Seepärast ei ole Votubia ja **tugevate** inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kui Votubiat võetakse koos suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, on võimalik ravimite koostoime, mistõttu on vajalik ettevaatus. Kui Votubiat võetakse koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (nt pimosiid, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, kinidiin, tungaltera alkaloidide derivaadid või karbamasepiin), tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes, mida on kirjeldatud suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide ravimi infolehes (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Votubia ei ole soovitatav järgmistele patsientidele:

- kellel on tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev **neeru angiomüolipoom** ja kaasuv raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C) välja arvatud juhul kui potentsiaalne kasu on suurem kui risk (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
- **≥18 aastased patsiendid** ja kaasuv raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C) (vt lõigud 4.2 ja 5.2), v.a kui oodatav kasu ületab kaasnevad riskid.
- **<18 aastased patsiendid**, kellel on **subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom** ja kaasuv maksakahjustus (Child-Pugh klass A, B ja C) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Vaktsineerimine

Votubia võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.5). Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga lapsed, kes ei vaja kohest ravi, on soovitatav enne ravi alustamist vaktsineerida soovituslike lapsega elusvaktsiinidega vastavalt kohalikele ravijuhistele.

Haavaparanemise komplikatsioonid

Haavaparanemise häired on rapamütsiini derivaatidele, sh Votubiale iseloomulik kõrvaltoime. Seetõttu peab olema ettevaatlik Votubia kasutamisel operatsiooni eelsel ja järgsel perioodil.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Kiiritusravi tüsistused

Everoliimuse kasutamisel kiiritusravi ajal või kohe pärast seda teatati tõsistest ja rasketest kiiritusreaktsioonidest (nagu kiiritusösofagiit, kiirituspneumoniit ja naha kiirguskahjustus), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust kiiritusravi toksilisuse potentseerumise suhtes everoliimust võtvatel patsientidel lähedases ajalises seoses kiiritusraviga.

Lisaks on everoliimust võtvatel patsientidel teatatud kiirituskahjustuse taastekkest (i.k. *radiation recall syndrome*), kui patsiendid on varasemalt saanud kiiritusravi. Kiirituskahjustuse taastekkel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist everoliimusega.

Kiiritusravi tüsistused

Everoliimuse kasutamisel kiiritusravi ajal või kohe pärast seda teatati tõsistest ja rasketest kiiritusreaktsioonidest (nagu kiiritusösofagiit, kiirituspneumoniit ja naha kiirguskahjustus), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust kiiritusravi toksilisuse potentseerumise suhtes everoliimust võtvatel patsientidel lähedases ajalises seoses kiiritusraviga.

Lisaks on everoliimust võtvatel patsientidel teatatud kiirituskahjustuse taastekkest (i.k. *radiation recall syndrome*), kui patsiendid on varasemalt saanud kiiritusravi. Kiirituskahjustuse taastekkel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist everoliimusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Everoliimus on CYP3A4 substraat ning ka PgP substraat ja mõõdukas inhibiitor. Seetõttu võivad CYP3A4 ja / või PgP-le toimivad ravimid mõjutada everoliimuse imendumist ja järgnevat eliminatsiooni. *In vitro* katsed on näidanud, et everoliimus on CYP 3A4 konkureeriv inhibiitor ja CYP2D6 segatüüpi inhibiitor.

Teadadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud CYP3A4 ja PgP inhibiitorite ja indutseerijatega on toodud tabelis 2 allpool.

CYP3A4 ja PgP inhibiitorid, mis suurendavad everoliimuse taset

CYP3A4 või PgP inhibiitorid võivad põhjustada everoliimuse kontsentratsiooni suurenemist veres, vähendades ravimi metabolismi või väljapumpamist soolerakkudest.

CYP3A4 ja PgP indutseerijad, mis vähendavad everoliimuse kontsentratsiooni

CYP3A4 või PgP indutseerijad võivad vähendada everoliimuse kontsentratsiooni veres, suurendades ravimi metabolismi või väljavoolu soolerakkudest.

Tabel 2 Teiste toimeainete toime everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime –Everoliimuse AUC/C _{max} muutus Geomeetriline keskmine suhe (tähteldatud vahemik)	Soovitused seoses koosmanustamisega
Tugevad CYP3A4/PgP inhibiitorid		
Ketokonasool	AUC ↑15,3-kordne (vahemik 11,2...22,5) C _{max} ↑4,1-kordne (vahemik 2,6...7,0)	Votubia ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. On oodata everoliimuse kontsentratsiooni olulist suurenemist.	
Telitromütsiin, klaritromütsiin		
Nefasodoon		
Ritonaviir, atazanaviir, sakvinaaviir, darunaviir, indinaviir, nelfinaviir		
Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid		
Erütromütsiin	AUC ↑4,4-kordne (vahemik 2,0...12,6) C _{max} ↑2,0-kordne (vahemik 0,9...3,5)	Ettevaatlik peab olema juhul, kui mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite või PgP inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida. <i>Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva neeru angiomiolipoomiga patsiendid:</i> Kui patsient vajab samaaegset ravi mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitoriga, võib kaaluda annuse vähendamist 5 mg või 2,5 mg-ni ööpäevas. Kuid sellise annuse korrigeerimise kohta kliinilised andmed puuduvad. Inimestevaheliste erinevuste tõttu ei pruugi soovitatav annuse korrigeerimine olla optimaalne kõikide inimeste jaoks, seetõttu on soovitatav kõrvaltoimete hoolikas jälgimine. Kui mõõduka inhibiitori kasutamine lõpetatakse, siis tuleb arvestada puhastumisperioodiks vähemalt 2...3 päeva (enimkasutatavate mõõdukate inhibiitorite keskmine eliminatsiooniaeg), enne kui võetakse uuesti kasutusele Votubia annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist
Imatiniib	AUC ↑3,7-kordne C _{max} ↑2,2-kordne	
Verapamiil	AUC ↑3,5-kordne (vahemik 2,2...6,3) C _{max} ↑2,3-kordne (vahemik 1,3...3,8)	
Suukaudne tsüklosporiin	AUC ↑2,7-kordne (vahemik 1,5...4,7) C _{max} ↑1,8-kordne (vahemik 1,3...2,6)	

Kannabidiol (PgP inhibiitor)	AUC ↑2,5-kordne C _{max} ↑2,5-kordne	(vt ka lõik 4.2 ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine). <i>Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsiendid:</i> Kui patsient vajab samaaegset ravi mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitoriga, tuleb ööpäevast annust vähendada umbes 50%. Kõrvaltoimete tekkimisel võib osutuda vajalikuks annuse edasine vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 1 nädala möödumisel mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitori manustamise algusest. Kui mõõduka inhibiitori kasutamine lõpetatakse, arvestada puhastumisperioodiks vähemalt 2...3 päeva (enimkasutatavate mõõdukate inhibiitorite keskmine eliminatsiooniaeg), enne kui võetakse uuesti kasutusele Votubia annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist. Vähemalt 1 nädala möödumisel tuleb everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni mõõta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Flukonasool	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	Kooskasutamist tuleb vältida.
Diltiaseem		
Dronedaroon	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	
Amprenaviir, fosamprenaviir	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	
Greibimahl või muu toit, mis mõjutab CYP3A4/PgP	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist (toime on väga varieeruv).	
Tugevad ja mõõdukad CYP3A4/PgP indutseerijad		
Rifampitsiin	AUC ↓63% (vahemik 0...80%) C _{max} ↓58% (vahemik 10...70%)	Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida. <i>Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva neeru angiomiolipoomiga patsiendid:</i>
Deksametasoon	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni vähenemist.	Kui on vaja samaaegselt manustada CYP3A4 tugevat indutseerijat, tuleb kaaluda Votubia annuse suurendamist 5 mg või väiksema annuse kaupa 10 mg-lt 20 mg-ni ööpäevas indutseerijate võtmise järgselt 4. ja 8. päeval. See Votubia annus peaks tagama AUC väärtused vahemikus, mida täheldatakse
Epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin)	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni vähenemist.	
Efavirens, nevirapiin	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni vähenemist.	

		indutseerijate samaaegse manustamiseta. Samas puuduvad kliinilised andmed sellise annuse kohandamise kohta. Kui ravi indutseerijaga lõpetatakse, arvestada puhastumisperioodiks vähemalt 3...5 päeva (mõistlik aeg olulise ensüümi deinduktsiooniks), enne kui võetakse uuesti kasutusele Votubia annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist (vt ka lõik 4.2 ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine). <i>Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsiendid:</i> Patsiendid, kellele manustatakse samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, võivad vajada suuremat Votubia annust, et saavutada tugevaid indutseerijaid mittemanustavate patsientidega samaväärne ravimi kontsentratsioon veres. Annust tuleb tiitrida kuni minimaalse kontsentratsiooni 5...15 ng/ml saavutamiseni. Kui kontsentratsioon jääb alla 5 ng/ml, võib ööpäevast annust suurendada 2,5 mg kaupa iga kahe nädala tagant, eeldusel, et enne annuse suurendamist kontrollitakse ravimi minimaalset taset ja hinnatakse talutavust. Teise kaasuva tugeva CYP3A4 indutseeri lisamine ei pruugi nõuda täiendavat annuse kohandamist. Hinnake everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni 2 nädalat pärast ravi algust täiendava indutseerijaga. Kohandage annust minimaalse sihtkontsentratsiooni säilitamiseks vajaduse korral 2,5 mg võrra. Samaaegse ravi lõpetamisel ühe või mitme tugeva CYP3A4 indutseerijaga ei pruugi vajalik olla annuse täiendav kohandamine. Hinnake everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni 2 nädalat pärast ravi lõpetamist ühe või mitme tugeva CYP3A4 indutseerijaga. Kui kõikide tugevate indutseerijate kasutamine lõpetatakse, arvestada puhastumisperioodiks vähemalt
--	--	--

		3...5 päeva (mõistlik aeg olulise ensüümi deinduktsiooniks), enne kui võetakse uuesti kasutusele Votubia annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist. 2 kuni 4 nädala möödumisel tuleb everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni mõõta, sest arvestada tuleb indutseeritud ensüümide loomuliku degradatsiooniga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni olulist suurenemist.	Everoliimuse ravi ajal ei tohi kasutada naistepuna sisaldavaid preparaate.

Ained, mille plasmakontsentratsioon võib everoliimuse toimele muutuda

In vitro tulemuste põhjal ei ole tõenäoline PgP, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibeerimine suukaudsete 10 mg ööpäevaste annuste manustamise järgselt saavutatud süsteemsete kontsentratsioonide puhul. Siiski ei saa välistada CYP3A4 ja PgP inhibeerimist sooles. Koostoimete uuring tervetel uuritavatel näitas, et CYP3A tundliku substraadi midasolaami ja everoliimuse samaaegne suukaudne manustamine põhjustas midasolaami C_{max} 25% tõusu ja midasolaami $AUC_{(0-inf)}$ 30% tõusu. Mõju on tõenäoliselt põhjustatud soole CYP3A4 inhibeerimisest everoliimuse poolt. Seega võib everoliimuse mõjutada samaaegselt suukaudselt manustatud CYP3A4 substraatide biosaadavust. Siiski ei ole süsteemselt manustatud CYP3A4 substraatide ekspositsioonile oodata kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.4).

EXIST-3 uuringus (kliiniline uuring CRAD001M2304) suurendas everoliimuse epilepsia ravimite karbamasepiini, klobasaami ja klobasaami metaboliidi N-desmetüülklobasaami annustamiseelset kontsentratsiooni umbes 10% võrra. Nende epilepsia ravimite annustamiseelsete kontsentratsioonide suurenemine ei pruugi olla kliiniliselt oluline ning kaaluda võib kitsa terapeutilise indeksiga epilepsia ravimite, nt karbamasepiini annuse kohandamist. Everoliimusel puudub mõju epilepsia ravimite (mis on CYP3A4 substraadid, nt klonasepaam, diasepaam, felbamaat ja zonisamiid) annustamiseelsetele kontsentratsioonidele.

AKE inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Vaktsineerimine

Votubia võib mõjutada organismi immuunreaktsiooni vaktsiinile, seega võib vaktsineerimine Votubia võtmise ajal olla vähemtõhus. Votubia võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest. Elusvaktsiinid on näiteks: intranasaalne gripivaktsiin, leetrite, mumps ja punetiste vaktsiin, poliomüeliidi elusvaktsiin, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) vaktsiin, kollapalaviku, tuulerõugete ja TY21a tüüfuse vaktsiinid.

Kiiritusravi

Everoliimust võtvatel patsientidel on teatatud kiiritusravi toksilisuse potentseerumisest (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad everoliimuse võtmise ajal ja kuni kaheksa nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (nt suukaudne, süstitav või implanteeritav hormonaalne östrogeeni mitte sisaldav rasestumisvastane vahend, progesterooni sisaldav kontratseptiiv, hüsterektoomia, munajuhade sterilisatsioon, seksuaalvahekorra hoidumine, barjäärimeetodid, emakasisene vahend ja/või naise/mehe steriliseerimine).

Meessoost patsientidel ei tohi keelata proovida last saada.

Rasedus

Everoliimuse kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata.

Everoliimust ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas everoliimus eritub inimese rinnapiima. Kuid rottidel erituvad everoliimus ja/või selle metaboliidid kergesti rinnapiima (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi naised everoliimuse võtmise ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Everoliimuse võimalik infertiilne toime mees- ja naispatsientidele on teadmata, sellegi poolest on naispatsientidel leitud sekundaarse amenorrhõa ja sellega seotud luteiniseeriva hormooni (LH)/folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) vahelist tasakaalutust (vt ka lõik 5.3 meeste ja naiste reproduktiivsüsteemi prekliinilised uuringud). Mittekliiniliste andmete põhjal võib ravi everoliimusega vähendada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Votubia mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinatega töötamisel, kui neil tekib Votubiaga ravi ajal väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutuslaste andmete kokkuvõte

Votubia ohutuslaste andmed pärinevad kolmest kesksest randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga III faasi uuringutest, kus olid nii topeltpimedad kui avatud uuringu faasid, ja randomiseerimata, avatud, ühe rühmaga II faasi uuringust (n=612, sealhulgas 409 patsienti vanuses <18 aasta; ravimiga kokkupuute kestuse mediaan 36,8 kuud [vahemik 0,5 kuni 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304). See oli randomiseeritud, topeltpime, kontrolliga, III faasi uuring, mis võrdles everoliimuse väikese ja suure ekspositsiooniga (väikese minimaalse kontsentratsiooni [LT] vahemik 3...7 ng/ml [n=117] ja suure minimaalse kontsentratsiooni [HT] vahemik 9...15 ng/ml [n=130]) täiendavat ravi platseeboga (n=119) tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete partiaalsete hoogudega patsientidel, kes said 1...3 epilepsiavastast ravimit. Topeltpimeda uuringuperioodi kestuse mediaan oli 18 nädalat. Kumulatiivne Votubiaga kokkupuute (361 patsienti, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse) kestuse mediaan oli 30,4 kuud (vahemik 0,5 kuni 48,8).

- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** See oli randomiseeritud, topeltpime, kontrollitud, III faasi uuring everoliimus (n=79) *versus* platseebo (n=39) patsientidel, kellel oli kas tuberoosse skleroosi kompleks koos neeru angiomüolipoomiga (n=113) või sporaadiline lümfangioleiomyomatoos (LAM) koos neeru angiomüolipoomiga (n=5). Pimendatud uuringuravi mediaankestus oli 48,1 nädalat (vahemik: 2 kuni 115) Votubiat saanud patsientidel ja 45,0 nädalat (vahemik: 9 kuni 115) platseebot saanud patsientidel. Kumulatiivne Votubiaga kokkupuute (112 patsienti, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse) kestuse mediaan oli 46,9 kuud (vahemik 0,5 kuni 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** See oli randomiseeritud, topeltpime, kontrollitud, III faasi uuring everoliimus (n=78) *versus* platseebo (n=39) tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientidel, kellel on subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, olenemata vanusest. Pimendatud uuringuravi mediaankestus oli 52,2 nädalat (vahemik: 24 kuni 89) Votubiat saanud patsientidel ja 46,6 nädalat (vahemik: 14 kuni 88) platseebot saanud patsientidel. Kumulatiivne Votubiaga kokkupuute (111 patsienti, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse) kestuse mediaan oli 47,1 kuud (vahemik 1,9 kuni 58,3).
- **CRAD001C2485:** See oli prospektiivne, avatud sildiga, ühe uuringuõlaga II faasi everoliimuse uuring subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel (n=28). Ravimiga kokkupuute mediaankestus oli 67,8 kuud (vahemik 4,7 kuni 83,2).

Järgnevalt kirjeldatakse kõiki kõrvalnähte (kõrvaltoimeid), mida seostatakse Votubia kasutamisega, ülevaade on koostatud kõikide kliinilistes uuringutes raporteeritud kõrvalnähtude meditsiinilise hindamise põhjal.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (sagedus $\geq 1/10$) ohutuse koondandmetes on (esinemissageduse kahanemise järjekorras): stomatiit, pürektsia, nasofarüingiit, kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioonid, oksendamine, köha, lööve, peavalu, amenorröa, akne, pneumoonia, kuseteede infektsioon, sinusiit, ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel, farüingiit, söögiisu vähenemine, väsimus, hüperkolesteroleemia ja hüpertensioon.

Kõige sagedamini esinenud 3. ja 4. astme kõrvaltoimed (sagedus $\geq 1\%$) olid pneumoonia, stomatiit, amenorröa, neutropeenia, pürektsia, ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel, hüpofosfateemia, kõhulahtisus ja tselluliit. Vastavalt CTCAE versioonile 3.0 ja 4.03.

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 3 on esitatud everoliimust saanud patsientide kõrvaltoimete esinemissagedused vastavalt kolme tuberoosse skleroosi kompleksi uuringu ühendatud andmetele (sealhulgas topeltpime ja avatud sildiga jätku-uuringu faas, kui see on asjakohane). Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissageduse kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3 Tuberoosse skleroosi kompleksi uuringutes registreeritud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia ^a , kuseteede infektsioon, sinusiit, farüingiit
Sage	Keskkõrvapõletik, tselluliit, streptokokk-farüingiit, viiruslik gastroenteriit, gingiviit
Aeg-ajalt	Vöötohatis, sepsis, viiruslik bronhiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Aneemia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, lümfopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüperkolesteroleemia
Sage	Hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia, hüpofosfateemia, hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus, agressioon, ärritus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Maitsehäired
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpertensioon
Sage	Lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha
Sage	Ninaverejooks, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Stomatiit ^b , kõhulahtisus, oksendamine
Sage	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, suuvalu, gastriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve ^c , akne
Sage	Kuiv nahk, akneformne dermatiit, sügelus, alopeetsia
Aeg-ajalt	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga sage	Amenorröa ^d , ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel ^d
Sage	Menorraagia, munasarjade tsüstid, vaginaalne hemorraagia
Aeg-ajalt	Hilinenud menstruatsioon ^d
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Pürektsia, väsimus
Uuringud	
Sage	Laktaadi dehüdrogenaasi taseme tõus veres, luteiniseeriva hormooni taseme tõus veres, kehakaalu langus
Teadmata	Follikuleid stimuleeriva hormooni taseme tõus veres
Vigastus, mürgistus ja protseduuride tüsistused	
Teadmata ^e	Kiirituskahjustuse taasteke, kiiritusreaktsiooni potentseerumine
^a	Sealhulgas <i>pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP)
^b	Sealhulgas (väga sage) stomatiit, suuhaavandid, aftoosne haavand; (sage) keelehaavandid, huulehaavandid ja (aeg-ajalt) igemevalu, glossiit
^c	Sealhulgas (väga sage) lööve, (sage) erütematoosne lööve, erüteem ja (aeg-ajalt) generaliseerunud lööve, makulopapulaarne lööve, makulaarne lööve
^d	Esinemissagedus põhineb 10- kuni 55-aastastelt naistelt ravi ajal kogutud koondandmetel
^e	Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes on everoliimust seostatud tõsiste B-hepatiidi reaktiveerumise juhtudega, sealhulgas surmlõppega. Infektsiooni reaktiivatsioon on immunosupressiooni perioodil oodatav.

Kliinilistes uuringutes ja turuletoomise järgsetes spontaansetes kirjeldustes on everoliimust seostatud neerupuudulikkuse (sealhulgas surmlõppega) juhtude, proteinuuriaga ja tõusnud seerumi kreatiniini tasemega. Soovitav on neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on everoliimust seostatud hemorraagia juhtumitega. Harvadel juhtudel on onkoloogilistel näidustustel esinenud surmajuhtumeid (vt lõik 4.4). Tuberoosse skleroosi kompleksi näidustuse puhul tõsistest neeru hemorraagia juhtumitest ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) juhtudega, mõnel juhul surmlõppega (vt lõik 4.4).

Teised olulised onkoloogilistest kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsel perioodil spontaanselt teatatud kõrvaltoimed olid südamepuudulikkus, kopsuemboolia, süvaveeni tromboos, halvenenud haavade paranemine ja hüperglükeemia.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on teatatud angioödeemist AKE inhibiitorite samaaegse kasutamisega ja ilma (vt lõik 4.4).

Lapsed

22 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsienti 28-st, keda uuriti olulise tähtsusega II faasi uuringus, olid alla 18 aasta vanused ja 101 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsienti 117-st, keda uuriti olulise tähtsusega III faasi uuringus, olid alla 18 aasta vanused. 299 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga ja refraktaarsete hoogudega patsienti 366-st, keda uuriti olulise tähtsusega III faasi uuringus, olid alla 18 aasta vanused. Kõrvaltoimete üldine tüüp, esinemissagedus ja raskusaste olnud lastel ja noorukitel üldjoontes sarnane täiskasvanutele, erandiks on infektsioonid, mille suuremat esinemissagedust ja raskusastet on täheldatud lastel vanuses alla 6 aasta. 3./4. raskusastme infektsioonid esinesid <6 aasta vanuste patsientide seas kokku 49 patsiendil 137-st (36%), 6 kuni <18-aastaste patsientide seas 53 patsiendil 272-st (19%) ning ≥18-aastaste patsientide seas 27 patsiendil 203-st (13%). 409 <18-aastast patsienti said ravi everoliimusega ning selles rühmas esines kaks surmlõppega infektsiooni juhtu.

Eakad

Onkoloogilistes ohutuse koondandmetes oli 37% everoliimus-ravi saavatest patsientidest ≥65-aastased. Onkoloogiliste patsientide hulgas oli kõrvaltoimete tõttu everoliimus-ravi katkestamisi rohkem ≥65-aastaste hulgas (20% versus 13%). Kõige sagedamini ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoniit (sealhulgas interstitsiaalne kopsuhaigus), väsimus, düspnoe ja stomatiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused inimestel registreeritud üleannustamisjuhtudega on piiratud. Kuni 70 mg üksikannuste manustamisel on esinenud aktsepteeritav akuutne talutavus.

Üleannustamise kahtluse korral on oluline määrata everoliimuse kontsentratsioon veres. Kõigi üleannustamisjuhtude korral tuleb võtta tarvitusele üldtoetavad meetmed. Everoliimust ei loeta olulisel määral dialüüsitavaks (6-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldati vähem kui 10%).

Lapsed

Suuremaid annuseid kui 10 mg/m² ööpäevas on manustanud väike arv lapsi. Nendel juhtudel ei ole registreeritud akuutse toksilisuse tunnuseid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EG02

Toimemehhanism

Everoliimus on selektiivne mTORi (imetajate rapamütsiinimärklaua) inhibiitor. mTOR on seriini-treoniini võtmekinaas, mille aktiivsus on teadaolevalt ülesreguleeritud paljudes inimese kasvajaes. Everoliimus seondub intratsellulaarse proteiiniga FKBP-12, moodustades kompleksi, mis inhibeerib mTOR kompleks-1 (mTORC1) aktiivsust. mTORC1 signaaliülekanne pärssimine muudab valkude transleerimist ja sünteesi, vähendades S6 ribosomaalse proteiinkinaasi (S6K1) ja eukarüootse pikenemise faktoriga 4E seonduva proteiini (4EBP-1) aktiivsust, mis reguleerivad rakutsükli, angiogeneesi ja glükolüüsi osalevaid valke. Everoliimus võib vähendada vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) sisaldust. Tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientidel suurendab everoliimus VEGF-A ja vähendab VEGF-D sisaldust. Everoliimus on kasvajakude, endoteelirakkude, fibroblastide ja veresoontega seotud silelihaskude kasvu ja jagunemise tugev inhibiitor. On näidatud, et everoliimus vähendab soliidtuumorites glükolüüsi *in vitro* ja *in vivo*.

mTORC1 signaaliülekanne kaks peamist regulaatorit on onkogeeni supressorid tuberüin-skleroosi kompleksid 1 ja 2 (TSC1, TSC2). TSC1 või TSC2 puudumine tõstab ras-perekonna GTPaasi rheb-GTP taset, mis seostub mTORC1 kompleksiga ja aktiveerib selle. mTORC1 aktiveerimine käivitab edasise kinaaside signaalkaskaadi, sealhulgas aktiveerib S6 kinaasid. Tuberoosse skleroosi kompleksi sündroomi korral põhjustavad TSC1 või TSC2 geeni inaktiveerivad mutatsioonid hamartoomide teket kogu kehas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev neeru angiomüolipoom

EXIST-2 (uuring CRAD001M2302), randomiseeritud, kontrollitud, III faasi uuring viidi läbi hindamaks Votubia efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellel oli tuberoosse skleroosi kompleks koos neeru angiomüolipoomiga. Uuringusse kaasamiseks oli vajalik vähemalt ühe CT/MRI põhjal (kohaliku radioloogi hinnangul) ≥ 3 cm angiomüolipoomi olemasolu.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli angiomüolipoomi ravivastuse määr sõltumatu radioloogi hinnangul. Analüüs oli stratifitseeritud vastavalt ensüümi indutseerivate epilepsiaavastate ravimite kasutamisele randomiseerimisel (jah/ei).

Põhiliste teiseste tulemusnäitajate hulka kuulus aeg angiomüolipoomi progresseerumiseni ja nahakollete ravivastuse määr.

Kokku randomiseeriti 118 patsienti, 79 Votubia 10 mg päevas rühma ja 39 platseeborühma. Mediaanvanus oli 31 aastat (vahemik: 18 kuni 61 aastat); 46,6% olid uuringusse kaasamise hetkel <30 aastased, 33,9% olid meessoost ja 89,0% olid europiidid. Uuringusse kaasatud patsientidest 83,1%-l olid angiomüolipoomid ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78%-l oli bilateraalsed angiomüolipoomid ja 39,0%-l oli eelnevalt tehtud neeru embolisatsioon/nefrektomia; 96,6%-l olid uuringu alguses nahakolded ja 44,1%-l oli vajalik subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom (vähemalt üks subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, mille pikim diameeter on ≥ 1 cm).

Tulemused näitasid, et üldise angiomüolipoomi ravivastus (esmane tulemusnäitaja) saavutati ning üldise ravivastuse määrad olid 41,8% (95% CI: 30,8, 53,4) Votubia rühmas ja 0% (95% CI: 0,0, 9,0) platseeborühmas ($p<0,0001$) (tabel 4).

Algselt platseebot saanud patsientidel lubati üle minna everoliimuse rühma, kui angiomüolipoom progresseerus ning kui selgus, et ravi everoliimusega on platseebost efektiivsem. Uuringutulemuste

lõpliku analüüsi ajal (4 aastat pärast viimase patsiendi randomiseerimist), oli everoliimusravi mediaankestus 204,1 nädalat (vahemik 2 kuni 278). Angiomüolipoomi parim üldise ravivastuse määr suurenes 58,0%-ni (95% CI: 48,3; 67,3), stabiilse haiguse määraga 30,4% (tabel 4).

Uuringus everoliimusega ravitud patsientidel ei esinenud ühtegi angiomüolipoomist tingitud nefrektoomia juhtu ning teatati ainult ühest neeru embolisatsiooni juhust.

Tabel 4 **EXIST-2 - Angiomüolipoomi ravivastus**

	Esmane analüüs ³			Lõplik analüüs ⁴
	Votubia n=79	Platseebo n=39	p-väärtus	Votubia n=112
Esmane analüüs				
Angiomüolipoomi ravivastuse määr^{1,2}	41,8	0	<0,0001	58,0
– %				
95% CI	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3; 67,3
Parim üldine angiomüolipoomi ravivastus – %				
Vastus	41,8	0		58,0
Stabiilne haigus	40,5	79,5		30,4
Progressioon	1,3	5,1		0,9
Ei ole hinnatav	16,5	15,4		10,7
¹ Vastavalt sõltumatu tsentraalse radioloogi hinnangule				
² Angiomüolipoomi ravivastused kinnitati korduva skanneeringuga. Ravivastus oli defineeritud kui: angiomüolipoomi mahu $\geq 50\%$ summaarne vähenemine võrreldes uuringu algusega, uute pikima diameetriga $\geq 1,0$ cm angiomüolipoomide puudumine, neeru mahu mittesuurenemine $>20\%$ nadiirist, 2. astme angiomüolipoomiga seotud veritsuse puudumine.				
³ Topeltpimendatud perioodi esmane analüüs				
⁴ Lõplikku analüüsi kaasati patsiendid, kes toodi üle platseeborühmast; everoliimusravi mediaankestus oli 204,1 nädalat				

Sarnast toimet angiomüolipoomi ravivastuse määrale kirjeldati esmases efektiivsusanalüüsi kõigis hinnatud alarühmades (nt ensüümi indutseerivate epilepsiavastaste ravimite kasutamine või ensüümi indutseerivate epilepsiavastaste ravimite mittekasutamine, sugu, vanus ja rass).

Lõplikus analüüsis paranes pikaajalise ravi korral Votubiaga angiomüolipoomi kahanemine. Nädalatel 12, 96 ja 192 täheldati $\geq 30\%$ vähenemist vastavalt 75,0%, 80,6% ja 85,2%-l patsientidest. Samadel ajahetkedel täheldati $\geq 50\%$ vähenemist vastavalt 44,2%, 63,3% ja 68,9-l ravi saanud patsientidest.

Mediaanaeg angiomüolipoomi progressioonini oli 11,4 kuud platseeborühmas ja ei olnud määratav everoliimuse rühmas (HR 0,08; 95% CI: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$). Progressiooni märgati everoliimuse rühmas 3,8% patsientidest võrreldes 20,5% platseeborühmas. Oodatav 6 kuu progressioonivaba määr oli 98,4% everoliimuse ja 83,4% platseeborühmas. Lõplikus analüüsis ei olnud mediaanaeg angiomüolipoomi progresseerumiseni määratav. Angiomüolipoomi progresseerumist täheldati 14,3%-l patsientidest. Hinnanguline progressioonivaba aeg oli 24 kuud ja 48 kuud vastavalt 91,6%-l ja 83,1%-l patsientidest.

Esmases analüüsis oli nahalesioonide ravivastuse määr Votubia rühmas 26,0% (95% CI: 16,6, 37,2) ja 0% (95% CI: 0,0, 9,5) platseeborühmas ($p = 0,0002$). Lõplikus analüüsis oli nahalesioonide ravivastuse määr tõusnud 68,2%-ni (95% CI: 58,5; 76,9), ühel patsiendil teatati nahalesiooni kliiniliselt kinnitatud täielikust ravivastusest ning parima ravivastusena ei teatanud ükski patsient haiguse progresseerumisest.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva angiomüolipoomiga patsientidel, kellel esines ka subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, oli uuriva analüüsi andmetel subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastuse määr (patsientide osakaal, kellel vähenes kolde maht võrreldes algväärtusega $\geq 50\%$ ning haigus ei progresseerunud) 10,3% everoliimuse rühmas (*versus* ravivastuse puudumine 13-l subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsiendil, kes olid platseeborühma randomiseeritud) ning lõplikus analüüsis oli ravivastuse määr suurenenud 48,0%-ni.

EXIST-2 (CRAD001M2302) uuringujärgne alarühma analüüs, mis viidi läbi esmase analüüsiga samaaegselt, näitas, et angiomüolipoomi ravivastuse määr on vähenenud alla 5 ng/ml läve (vt tabel 5).

Tabel 5 EXIST-2 - Angiomüolipoomi ravivastuse määrad ajakeskmise C_{min} kategooria järgi, esmane analüüs

Ajakeskmise C_{min} kategooria	Patsientide arv	Ravivastuse määr	95% usaldusintervall
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Erinevus ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ Erinevus on „ ≤ 5 ng/ml“ miinus „ > 5 ng/ml“

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom
Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga
patsientide III faasi uuring

Votubiat platseeboga võrdlev randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline III faasi uuring EXIST-1 (CRAD001M2301) viidi läbi subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidega sõltumata nende vanusest. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas Votubiat või võrdlevalt platseebot. Uuringusse kaasamiseks oli vajalik vähemalt ühe $\geq 1,0$ cm pikima läbimõõduga subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kolde olemasolu MRI uuringul (vastavalt kohaliku radioloogi hinnangule). Lisaks oli uuringusse kaasamiseks vajalik subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi tõendatud kasv järjestikustel radioloogilistel uuringutel, ≥ 1 cm pikima läbimõõduga uue subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kolde olemasolu või hüdrosefaalia teke või süvenemine.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastuse määr hinnatuna sõltumatu juhtiva radioloogi poolt. Analüüsitulemused stratifitseeriti vastavalt ensüümi indutseerivate epilepsiaavastaste ravimite kasutamisele randomiseerimisel (jah/ei).

Tähtsaimateks teisesteks tulemusnäitajateks olid testimise tähtsuse järjekorras kõigi krampihoogude sageduse absoluutne muutus 24-tunni EEG-s alates ravieelsest kuni 24. nädalani, ajavahemik subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumiseni ja nahakollete ravivastuse määr.

Kokku randomiseeriti 117 patsienti – 78 Votubia- ja 39 platseeborühma. Kaks ravirühma olid üldiselt hästi tasakaalus demograafiliste ja haiguse ravieelsete karakteristikute ning varem subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi vastu saadud ravi poolest. Üldpopulatsioonis 57,3% olid meessoost ja 93,2% olid europiidid. Vanuse mediaan üldpopulatsioonis oli 9,5 aastat (Votubiarühmas vahemik: 1,0 kuni 23,9; platseeborühmas vahemik: 0,8 kuni 26,6 aastat), 69,2% patsientidest olid kaasamise ajal 3- kuni 18-aastased ja 17,1% olid kaasamise ajal alla 3-aastased.

Kaasatud patsientidest 79,5%-l oli mõlemapoolne subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, 42,7%-l oli ≥ 2 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi sihtkollet, 25,6% juhtudel oli tegu inferioorse kasvuga, 9,4%-l olid sügava parenhümaalse invasiooni tunnused, 6,8%-l olid radioloogiliselt hüdrosefaalia tunnused ja 6,8% patsientidest olid eelnevalt saanud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga seotud kirurgilist ravi. 94,0%-l patsientidest olid uuringueelselt nahakolded ja 37,6%-l olid sihtmärgiks neerude angiomüolipoomi kolded (vähemalt üks angiomüolipoom pikima diameetriga ≥ 1 cm).

Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli 9,6 kuud (vahemik: 5,5 kuni 18,1) Votubiat saanud patsientide hulgas ja 8,3 kuud (vahemik: 3,2 kuni 18,3) platseebot saanud patsientide hulgas.

Tulemused näitasid, et Votubia oli esmase tulemusnäitaja – subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi parima üldise ravivastuse – osas parem kui platseebo ($p < 0,0001$). Ravivastuste määrad olid Votubia rühmas 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) ja platseeborühmas 0% (95% CI: 0,0; 9,0) (tabel 6). Lisaks vähenes vatsakeste maht kõigil 8-l Votubia rühma patsiendil, kellel uuringueelselt olid hüdroksefaalia radioloogilised tunnused.

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumisel ning olles kindlaks teinud, et everoliimus on platseebost efektiivsem, lubati algselt platseeboravi saanud patsiendid üle viia everoliimusravile. Kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse, jälgiti kuni ravi katkestamiseni või uuringu lõpuni. Lõppanalüüsi ajaks oli sellistel patsientidel ravimiga kokkupuute mediaankestus 204,9 nädalat (vahemik: 8,1 kuni 253,7). Parim subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi üldise ravivastuse määr tõusis lõppanalüüsi ajaks 57,7%-ni (95% CI: 47,9; 67,0).

Kogu uuringu vältel ei olnud vaja kirurgilist sekkumist ühegi subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi patsiendi puhul.

Tabel 6 **EXIST-1 - subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastus**

	Esmane analüüs ³			Lõppanalüüs ⁴
	Votubia N=78	Platseebo N=39	p-väärtus	Votubia N=111
Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastus ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi parim üldine ravivastus - (%)				
Ravivastus	34,6	0		57,7
Stabiilne haigus	62,8	92,3		39,6
Progresseerumine	0	7,7		0
Ei ole hinnatav	2,6	0		2,7

¹ Vastavalt sõltumatu juhtiva radioloogi hinnangule

² Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastused kinnitati korduvate ülesvõtetega. Ravivastus oli määratletud kui: subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu summaarne vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes uuringueelselga ja subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mittesihthkollete ilmse suurenemise puudumine ja uute pikima diameetriga $\geq 1,0$ cm subependümaalsete hiidrakuliste astrotsütoomide puudumine ja hüdroksefaalia tekke või süvenemise puudumine

³ Topeltpimendatud perioodi esmane analüüs

⁴ Lõppanalüüs, kuhu kaasati patsiendid, kes läksid platseeburümast ravirühma üle; everoliimusega kokkupuute mediaankestus 204,9 nädalat

Esmases analüüsis täheldati kõigis hinnatud alarühmades (st ensüümi indutseerivate epilepsiaavastaste ravimite kasutajad või mittekasutajad, sugu ja vanus) sarnaseid ravitoimeid.

Topeltpimendatud perioodil oli subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemine Votubia puhul täheldatav esimese 12 ravinädala jooksul: 29,7% (22/74) patsientidest saavutas $\geq 50\%$ mahu vähenemise ning 73,0% (57/74) patsientidest $\geq 30\%$ mahu vähenemise. Püsiv vähenemine oli täheldatav 24. nädalal: 41,9% (31/74) patsientidest saavutas $\geq 50\%$ mahu vähenemise ning 78,4% patsientidest $\geq 30\%$ subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemise.

Uuringus everoliimusravi saanud patsiendid (N=111), sealhulgas platseeboravilt üle läinud patsiendid, säilitasid ravivastuse ka hilisematel ajahetkedel ning alates juba 12-nädalasest everoliimusravist. 96. nädalaks pärast everoliimusravi alustamist saavutasid vähemalt 50% subependümaalse hiidrakulise

astrotsütoomi mahu vähenemise 45,9% (45/98) patsientidest ning 192. nädalaks 62,1% (41/66) patsientidest. Sarnaselt esines vähemalt 30% subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemine 71,4% (70/98) ja 77,3% (51/66) patsientidest vastavalt 96. nädalal ja 192. nädalal pärast everoliimusravi alustamist.

Esimese tähtsaima teise tulemusnäitaja – krampihoogude esinemissageduse muutus – analüüs ei andnud tulemusi ja seetõttu ei saanud ametlikult statistiliselt oluliseks lugeda kahe järgmise teise tulemusnäitaja (aeg subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumiseni ja nahakollete ravivastuse määr) puhul täheldatud positiivseid tulemusi.

Juhtiva radioloogi hinnangul mediaanaega subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumiseni ei saavutatud kummaski ravirühmas. Progresseerumist täheldati ainult platseeborühmas (15,4%; $p=0,0002$). Hinnanguline progressioonivaba elulemus 6. kuul Votubiarühmas oli 100% ja platseeborühmas 85,7%. Nii everoliimuse rühma randomiseeritud kui platseeborühmast üle tulnud patsientidel säilis ka pikaajalisel jälgimisel kestav ravivastus.

Esmase analüüsi mistahes ajahetkel ilmnas Votubiat saanutel nahakollete ravivastuses kliiniliselt oluline paranemine ($p=0,0004$), ravivastuse määrad oli Votubiarühmas 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) ja platseeborühmas 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8). Lõppanalüüsis oli nahakollete ravivastuse määr tõusnud 58,1%-ni (95% CI: 48,1; 67,7).

Taberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientide II faasi uuring

Votubia ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel teostati prospektiivne avatud ühe rühmaga II faasi uuring (CRAD001C2485). Uuringusse kaasati patsiendid, kelle subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kasv oli tõendatud järjestikuste radioloogiliste uuringutega.

Esmase tulemusnäitaja oli põhiuuringu kuuekuulise ravietaapi jooksul esinenud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutus, mida hinnati sõltumatu keskse radioloogilise ülevaatuse teel. Pärast põhiuuringu ravietaapi võidi patsiendid üle viia järeluuringu etappi, kus subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahtu hinnati iga kuue kuu tagant.

Kokku raviti Votubiaga 28 patsienti, kelle keskmine vanus oli 11 aastat (vahemikus 3...34), kellest 61% olid meessoost ja 86% valge rassi esindajad. 13 patsiendil (46%) esines väiksem sekundaarne subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, sealhulgas 12 kontralateraalses vatsakeses.

Primaarse subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi maht vähenes kuue kuuga võrreldes algtaasemega ($p<0,001$ [vt tabel 7]). Ühelgi patsiendil ei tekkinud uusi kasvajakoldeid, ei esinenud hüdrotsefaalia ägenemist ega koljusisese rõhu suurenemist ja ükski patsient ei vajanud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kirurgilist resektsiooni ega muud ravi.

Tabel 7 Primaarse subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutus ajas

Subependümaa Ise hiidrakulise astrotsütoomi maht (cm ³)	Sõltumatu keskne ülevaade						
	Algtase n=28	6 kuud n=27	12 kuud n=26	24 kuud n=24	36 kuud n=23	48 kuud n=24	60 kuud n=23
Primaarne kasvaja maht							
Keskmine	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standardhälve)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Mediaan	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Vahemik	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
Vähene mine algtasemega võrreldes							
Keskmine		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standardhälve)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Mediaan		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Vahemik		0,06... 6,25	0,02... 6,05	-0,55... 9,60	0,15... 7,71	0,00... 10,96	-0,74... 9,84
Vähene mise osakaal algtasemega võrreldes, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Muutuseta		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Suureneb		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Esmase analüüsi stabiilsust ja järjepidevust tõestasid järgmised näitajad:

- primaarse subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutus, mis põhines kohaliku uurija hinnangul, mille kohaselt vähenes kasvaja maht ≥30% ja ≥50% vastavalt 75,0% ja 39,3% patsientidest;
- subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi üldmahu muutus, mis põhines sõltumatul kesksel ülevaatusel ($p<0,001$) või kohaliku uurija hinnangul ($p<0,001$).

Üks patsient vastas uuringuplaanis kirjeldatud raviedukuse kriteeriumitele (subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu >75% vähenemine) ja uuringuravimi manustamine talle lõpetati ajutiselt; siiski ilmnis 4,5 kuu hindamisel subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi tagasikasvamine, mistõttu alustati uuesti raviga.

Pikaajaline jätku-uuring kuni kestuseni mediaanväärtusega 67,8 kuud (vahemik 4,7 kuni 83,2) näitas kehtvat efektiivsust.

Täiendavad uuringud

Votubiat võtvatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Turuletulekujärgses ühe uuringuharuga uuringus kasutasid postmenopausis rinnavähiga naised ($n=92$) paikse ravina deksametasooni 0,5 mg/5 ml alkoholivaba suuvett 4 korda ööpäevas Afinitori (everoliimus, 10 mg ööpäevas) ja eksemestaani (25 mg/ööpäevas) esimese 8 ravinädala jooksul, et vähendada stomatiidi esinemissagedust ja raskusastet. ≥2. raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 2,4% ($n=2/85$ hinnatud patsiendist), mis on väiksem kui varasemates raporteerimisandmetes. 1. raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 18,8% ($n=16/85$) ning 3. või 4. raskusastme stomatiidist ei teatatud. Selle uuringu üldine ohutusprofiil oli vastavuses onkoloogias ja tuberoosse skleroosi kompleksi korral kasutatava everoliimuse ohutusprofiiliga, ainus erinevus oli vähesel määral suurenenud suupiirkonna kandidaasi esinemissagedus, millest teatati 2,2% ($n=2/92$) patsientidest.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Votubiaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta angiomüolipoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Votubiaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevate refraktaarsete epilepsiahoogude korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel saabub everoliimuse maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) keskmiselt ühe tunni jooksul pärast 5 ja 10 mg everoliimuse manustamist iga päev tühja kõhuga või kerge rasvavaba einega. $C_{\max}$ on 5 ja 10 mg puhul annusega proportsionaalne. Everoliimus on Pgp substraat ja mõõdukas inhibiitor.

Toidu toime

Tervetel isikutel vähendas suure rasvasisaldusega toit 10 mg Votubia tablettide süsteemset toimet (AUC järgi) 22% ja maksimaalset kontsentratsiooni veres $C_{\max}$ 54%. Väheste rasvasisaldusega toidud vähendasid AUC 32% ja $C_{\max}$ 42%.

Tervetel isikutel, kes võtsid üksikannusena 9 mg (3 x 3 mg) Votubia disperseeruvaid tablette suspensioonina, vähendas suure rasvasisaldusega toit AUC väärtust 11,7% ja maksimaalset kontsentratsiooni veres $C_{\max}$ 59,8%. Väheste rasvasisaldusega toidud vähendasid AUC 29,5% ja $C_{\max}$ 50,2%.

Kuid toit ei mõjutanud imendumisjärgse faasi kontsentratsiooni sõltuvust ajast 24 tunni jooksul pärast kummagi ravimvormi annustamist.

Suhteline biosaadavus/bioekviavlentsus

Suhtelise biosaadavuse uuringus oli suspensioonina vees manustatud 5 x 1 mg everoliimuse $AUC_{0-\infty}$ võrdne 5 x 1 mg everoliimuse tervete tablettide manustamise sama näitajaga ja 5 x 1 mg everoliimuse tablettide $C_{\max}$ oli suspensioonis manustamise korral 72% 5 x 1 mg tervete everoliimuse tablettide samast näitajast.

Bioekviavlentsuse uuringus oli suspensioonina vees manustatud 5 mg everoliimuse disperseeruva tableti $AUC_{0-\infty}$ võrdne 5 x 1 mg everoliimuse tervete tablettide manustamise sama näitajaga ja suspensioonina manustatavate 5 mg disperseeruvate tablettide $C_{\max}$ oli 64% 5 x 1 mg tervete everoliimuse tablettide samast näitajast.

Jaotumine

Everoliimuse vere-plasma suhe, mis on vahemikus 5...5000 ng/ml kontsentratsioonist sõltuv, on 17...73%. Ligikaudu 20% everoliimuse kontsentratsioonist täisveres piirdub plasmaga vähihaigetel, kes saavad Votubia annuses 10 mg ööpäevas. Nii tervetel isikutel kui ka mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel on plasmavalkudega seonduvus ligikaudu 74%. Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel oli V_d tsentraalses kompartmendis 191 l ja perifeerses kompartmendis 517 l.

Rottidel tehtud mittekliinilised uuringud viitavad, et:

- Everoliimus omastatakse ajus kiirelt, millele järgneb aeglane väljavool.
- [3H]everoliimuse radioaktiivne metaboliit ei läbi oluliselt hematoentsefaalbarjääri.
- Everoliimuse tungimine ajju on annusest sõltuv, mis vastab aju kapillaaride epiteelirakkude väljavoolupumpade küllastumise hüpoteesile.

- PgP inhibiitori, tsüklosporiiniga, koosmanustamine suurendab everoliimuse ekspositsiooni ajukoos, mis vastab PgP inhibitsioonile hematoentsefaalbarjääris.

Puuduvad kliinilised andmed everoliimuse jaotumise kohta inimese ajus. Mittekliinilised uuringud rottidel näitavad ajus jaotumist nii intravenoosse kui ka suukaudse manustamise korral.

Biotransformatsioon

Everoliimus on CYP3A4 ja PgP substraat. Pärast suukaudset manustamist on peamiseks inimese veres ringlevaks komponendiks everoliimus. Inimese veres on leitud kuus peamist everoliimuse metaboliiti, sealhulgas kolm monohüdroksüülitud metaboliiti, kaks hüdrolüütiliselt avatud tsükliga ühendit ja everoliimuse fosfatidüülkoliini konjugaat. Need metaboliidid tehti kindlaks ka toksilisuse uuringutes kasutatud loomaliikidel ja need ühendid olid ligikaudu 100 korda väiksema aktiivsusega kui everoliimus. Seega peetakse everoliimust peamiseks üldise farmakoloogilise aktiivsuse tagajaks.

Eritumine

Pärast 10 mg ööpäevase annuse manustamist oli everoliimuse keskmine CL/F (fekaalne kliirens) kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel 24,5 l/h. Everoliimuse keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi.

Eritumise eriuuringuid vähipatsientidel teostatud ei ole; kuid olemas on andmed transplantatsioonipatsientidel läbi viidud uuringutest. Pärast radiomärgistusega everoliimuse ühe annuse manustamist koos tsüklosporiiniga tuvastati 80% radioaktiivsusest roojas ja 5% eritus uriiniga. Lähtravimit uriinis ega roojas ei leitud.

Püsiseisundi farmakokineetika

Pärast everoliimuse manustamist kaugelearenenud tuumoritega patsientidele oli püsiseisundi $AUC_{0-\tau}$ 5...10 mg päevase annuse korral annusega proportsionaalne. Püsiseisund saabus 2 nädala jooksul. C_{max} on annusega proportsionaalne vahemikus 5...10 mg. t_{max} saabub 1...2 tundi pärast annuse manustamist. $AUC_{0-\tau}$ ja annuse-eelse baaskontsentratsiooni vahel esines püsiseisundis oluline korrelatsioon.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Votubia ohutust, talutavust ja farmakokineetikat hinnati kahes suukaudselt manustatava Votubia tableti üksikannusega uuringus 8 ja 34 maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsiendil võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Esimeses uuringus oli mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) 8 patsiendi keskmine everoliimuse AUC kahekordne võrreldes 8 normaalse maksafunktsiooniga patsiendiga.

Teises uuringus erineva maksafunktsiooni kahjustusega 34 patsiendil esines võrreldes normaalsete patsientidega kerge (Child-Pugh klass A), mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel ekspositsiooni suurenemine (nt AUC_{0-inf}) vastavalt 1,6-kordne, 3,3-kordne ja 3,6-kordne.

Mitme annuse farmakokineetika simulatsioonid toetavad annustamissoovitusi maksakahjustusega patsientidele vastavalt nende Child-Pugh staatusele.

Nende kahe uuringu tulemustest lähtuvalt on maksakahjustusega patsientidel soovitatav annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

170 kaugelearenenud tuumoriga patsiendi populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei tuvastatud kreatiini kliirensi (25...178 ml/min) olulist mõju everoliimuse CL/F-ile. Siirdamisjärgne

neerukahjustus (kreatiniini kliirens vahemikus 11...107 ml/min) ei mõjutanud everoliimuse farmakokineetikat transplantatsioonipatsientidel.

Lapsed

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel oli everoliimuse C_{min} annusevahemikus 1,35 mg/m² kuni 14,4 mg/m² ligikaudu annusest sõltuv.

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel oli C_{min} geomeetrilise keskmise väärtused normaliseerituna mg/m² annusele <10-aastastel ja 10...18-aastastel vastavalt 54% ja 40% madalamad kui uuritud täiskasvanutel (>18-aastased), mis viitab nooremate patsientide puhul everoliimuse suuremale kliirensile. <3 aastaste patsientide (n=13) piiratud andmed näitavad, et kehapindala (*Body Surface Area* – BSA) normaliseeritud kliirens on ligikaudu kaks korda kõrgem väiksema kehapindalaga patsientidel (BSA kohta 0,556 m²) kui täiskasvanutel. Seega eeldatakse, et püsiseisund saavutatakse varem <3 aastastel patsientidel (annustamissoovitused vt lõik 4.2).

Everoliimuse farmakokineetikat ei ole uuritud alla 1-aastastel lastel. Siiski on teatatud, et sünnihetkel on CYP3A4 aktiivsus madal ning see suureneb esimese eluaasta jooksul, mis võib selles patsiendirühmas mõjutada kliirensit.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, kuhu kaasati 111 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsienti vanuses 1,0 kuni 27,4 aastat (sealhulgas 18 patsienti vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat, kelle kehapindala oli 0,42 m² kuni 0,74 m²), näitas, et kehapindalale normaliseeritud kliirens on noorematel patsientidel üldiselt suurem. Populatsiooni farmakokineetilised simulatsioonid näitasid, et saavutamaks alla 3-aastastel lastel C_{min} 5 kuni 15 ng/ml, peab algannus olema 7 mg/m². Seetõttu on suurem algannus, 7 mg/m², soovitatav subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidele vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat (vt lõik 4.2).

Eakad

Vähipatsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika hindamisel ei tuvastatud vanuse (27...85 aastat) olulist mõju everoliimuse suukaudsele kliirensile.

Rahvaskuuluvus

Sarnase maksatalitlusega jaapani rahvusest ja valgenahalistel vähipatsientidel on sarnane suukaudne kliirens (CL/F). Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on mustanahalistel transplantatsioonipatsientidel suukaudne kliirens (CL/F) keskmiselt 20% kõrgem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Everoliimuse mittekliinilisi ohutusomadusi uuriti hiirtel, rottidel, minisigadel, ahvidel ja küülikutel. Peamised sihtmärkorganid olid erinevate liikide isas- ja emassuguelundid (munandite tuubulite degeneratsioon, sperma hulga vähenemine munandimanustes ja emaka atroofia); rottide ja hiirte kopsud (alveolaarsete makrofaagide taseme tõus); kõhunääre (eksokriinsete rakkude degranulatsioon ja vakuolisatsioon vastavalt ahvidel ja minisigadel ning saarekeste rakkude degeneratsioon ahvidel) ja ainult rottide silmad (läätse eesmise suturejoone hägusused). Väikseid muutusi neerudes täheldati rottidel (vanusega seotud lipofustiini kogunemine tuubulite epiteelis, hüdronefroosi suurenemine) ja hiirtel (taustkahjustuste süvenemine). Ahvidel ja minisigadel toksilisust neerudele ei täheldatud.

Everoliimuse näis avaldavat spontaanset taustaigusi ägestavat toimet (krooniline müokardiit rottidel, plasma ja südame coxsackie viirusnakkus ahvidel, seedetrakti koktsiidinfestatsioon minisigadel, nahakahjustused hiirtel ja ahvidel). Kõnealuseid häireid täheldati üldjuhul pärast süsteemset ekspositsiooni terapeutiliste ja sellest suuremate annustega, välja arvatud rottidel täheldatud häired, mis esinesid terapeutilisest annusest madalamate koguste korral, kuna ravim jaotub nende kudedes suurel määral.

Rottidel teostatud isaste fertiilsusuuringus mõjutas 0,5 mg/kg ja sellest suuremad annused munandite morfoloogiat ning spermatooside liikuvus, arv ja plasma testosteroonitase vähenes 5 mg/kg

manustamisel, mis jääb terapeutilise ekspositsiooni piiresse ja mis põhjustas isaste viljakuse langust. See protsess oli pöörduv.

Reproduktsooniuuringutes ei avaldanud ravim mõju emaste viljakusele. Siiski sagenes implantatsioonieelne loote kaotus emastel rottidel, kes said $\geq 0,1$ mg/kg (ligikaudu 4% AUC_{0-24h} patsientidel, kes said päevas 10 mg annuse).

Everoliimus läbis platsentat ja oli lootele toksiline. Everoliimus avaldas terapeutilisest tasemest väiksemate annuste süsteemse ekspositsiooni korral roti embrüole / lootele toksilist toimet. See avaldus suremuses ja loote kaalu vähenemisenä. 0,3 ja 0,9 mg/kg manustamisel suurenes skeletimuutuste ja väärarengute (nt sternumi lõhestumine) esinemissagedus. Küülikutel väljendus ilmne embrüotoksilisus hilise resorptsiooni saagenemises.

Noortel rottidel teostatud toksilisuse uuringutes põhjustas süsteemne toksilisus kehakaalu aeglasemat suurenemist, väiksemat toitumist ja mõnede arenguetappide hilisemat saabumist, kuid ravimi manustamise lõpetamisel taastus normaalne areng täielikult või osaliselt. Peale võimaliku erandi rottidele spetsiifilise silmaläätse leiu osas (mille suhtes noorloomad tundusid olevat vastuvõtlikumad), ilmnes, et noorte loomade tundlikkus everoliimuse kõrvaltoimete suhtes ei erine oluliselt täiskasvanud loomade omast. Noortel ahvidel teostatud toksilisuse uuringutes olulist toksilisust ei täheldatud.

Genotoksilisuse uuringutes, kus hinnati asjakohaseid genotoksilisuse tulemusnäitajaid, ei täheldatud klastogeenset ega mutageenset toimet. Everoliimuse kuni kaheaastane manustamine hiirtele ja rottidele ei näidanud onkogeenset toimet ka kõige suuremate annuste korral, mis olid vastavalt 4,3 ja 0,2 korda suuremad hinnangulisest kliinilise ekspositsiooni tasemest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Butüülhüdrosütolueen (E321)
Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Krospovidoon tüüp A
Veevaba laktoos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/polüamiid/alumiinium/PVC perforatsiooniline blister sisaldab 10 x 1 tabletti.

Votubia 2,5 mg tabletid

Pakendid sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Votubia 5 mg tabletid

Pakendid sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Votubia 10 mg tabletid

Pakendid sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Everoliimuse imendumise määr paigsel kokkupuutel on teadmata. Seetõttu soovitatakse hooldajatel vältida suspensiooniga kokkupuudet. Enne ja pärast suspensiooni valmistamist tuleb käsi hoolikalt pesta.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Votubia 2,5 mg tabletid

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tabletid

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tabletid

EU/1/11/710/006-008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. september 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid
Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid
Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid
Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 1 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 0,98 mg laktoosi.

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 2 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 1,96 mg laktoosi.

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 3 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 2,94 mg laktoosi.

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg everoliimust (*everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 4,90 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Dispergeeruv tablett.

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 7,1 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on graveering „D1“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 9,1 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on graveering „D2“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 3 mg disperseeruvad tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 10,1 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on graveering „D3“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 5 mg disperseeruvad tabletid

Valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta ligikaudu 12,1 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on graveering „D5“ ja teisel küljel „NVR“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevad refraktaarsed hood

Votubia on näidustatud täiendava ravimina 2-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel esinevad tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevad refraktaarsed partsiaalsed hood koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom

Votubia on näidustatud tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks täiskasvanutel ja lastel, kes vajavad ravi, kuid kellel kirurgiline ravi ei ole näidustatud.

Tõendid põhinevad subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutuse analüüsil. Edasist kliinilist kasu, nt haigusega seotud sümptomite paranemine, ei ole tõestatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Votubiaga peab alustama tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientide ravis ja ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimises kogenud arst.

Annustamine

Optimaalse terapeutilise toime saavutamiseks võib osutada vajalikuks ettevaatlik tiitrimine. Talutavad ja efektiivsed annused on patsienditi erinevad. Samaaegne ravi epilepsiavastaste ravimitega võib mõjutada everoliimuse metabolismi ja neid erinevusi veelgi suurendada (vt lõik 4.5).

Annustamine on individuaalne ja põhineb kehapindalal (*Body Surface Area – BSA*), mis leitakse Dubois' valemiga, kus kehamass (*weight - W*) on kilogrammides ja pikkus (*height - H*) sentimeetrites:

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

Algannus ja minimaalsed sihtkontsentratsioonid tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi korral

Votubia soovituslik algannus subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi korral on 4,5 mg/m². Farmakokineetilise simulatsiooni põhjal on suurem algannus, 7 mg/m², soovitatav patsientidele vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat (vt lõik 5.2). Erineva tugevusega Votubia disperseeruvaid tablette võib kombineerida, et saada soovitud annus.

Annustamissoovitused subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga lastele on samad, mis nimetatud haigusega täiskasvanud populatsioonile, väljaarvatud patsientidele vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat ning maksakahjustusega patsientidele (vt allpool lõik „Maksakahjustus“ ja lõik 5.2).

Algannus ja minimaalsed sihtkontsentratsioonid tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevate refraktaarsete hoogude korral

Votubia soovitatav algannus hoogudega patsientide raviks on toodud tabelis 1. Soovitud annuse saamiseks võib kombineerida erineva tugevusega Votubia dispergeeruvaid tablette.

Tabel 1 Votubia algannus tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete hoogudega patsientidel

Vanus	Algannus manustamisel ilma CYP3A4/PgP indutseerijata	Algannus manustamisel koos CYP3A4/PgP indutseerijaga
<6 aastat	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 aastat	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Annustamissoovitused hoogudega lastele on kooskõlas soovitustega täiskasvanud populatsioonile, välja arvatud patsientidele vanusevahemikus 2 aastat kuni alla 6 aasta (vt tabel 1 ülalpool) ja maksakahjustusega patsientidele (vt lõik „Maksakahjustus” allpool ja lõik 5.2).

Annuse jälgimine

Everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni täisveres tuleb hinnata vähemalt 1 nädal pärast ravi alustamist. Annust tuleb tiitrida nii, et minimaalne kontsentratsioon oleks 5...15 ng/ml. Optimaalse efektiivsuse saavutamiseks võib vastavalt taluvusele sihtvahemikus annust suurendada, et saavutada suurem minimaalne kontsentratsioon.

Tiitrimine

Individaalse annuse tiitrimiseks tuleb annust suurendada 1...4 mg kaupa, et saavutada minimaalne sihtkontsentratsioon optimaalse kliinilise vastuse jaoks. Annuse tiitrimist plaanides tuleb arvestada efektiivsust, ohutust, kaasuvat ravi ja olemasolevat minimaalset kontsentratsiooni. Individaalse annuse tiitrimine võib põhineda lihtsal valemil:

uus everoliimuse annus = olemasolev annus × (sihtkontsentratsioon / olemasolev kontsentratsioon).

Näiteks on patsiendi keha pindalal põhinev olemasolev annus 4 mg tasakaalukontsentratsiooniga 4 ng/ml. Et saavutada sihtkontsentratsioon ülalpool alumist C_{min}-i piiri 5 ng/ml, nt 8 ng/ml, on uus everoliimuse annus 8 mg (suurenemine 4 mg olemasolevast ööpäevasest annusest).

Pikaajaline jälgimine

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel tuleb subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahtu mõõta ligikaudu kolme kuu möödumisel ravi alustamisest Votubiaga ja seejärel annust kohandada, arvestades subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutust, vastavat minimaalset kontsentratsiooni ja ravimi talutavust.

Niipea kui tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel ja tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevate refraktaarsete hoogudega patsientidel on stabiilne annus saavutatud, tuleb minimaalse kontsentratsiooni jälgimist jätkata muutuva kehapindalaga patsientidel iga 3 kuni 6 kuu tagant või stabiilse kehapindalaga patsientidel iga 6 kuni 12 kuu tagant kogu raviperioodi jooksul.

Ravi tuleb jätkata kuni on täheldatav kliiniline kasu või kuni tekib sobimatu toksiline toime.

Kui annus ununeb manustamata, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete korral

Võimalikud tõsised ja/või talumatud kõrvaltoimed võivad nõuda annuse vähendamist ja/või Votubiaga ravi ajutist katkestamist. 1. astme kõrvaltoimete korral ei ole annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Kui on vajalik annuse vähendamine, on soovitatav annus ligikaudu 50% väiksem kui eelnevalt manustatud ööpäevane annus. Kui annust kohandatakse väiksemaks, kui madalaim saadaolev tugevus, tuleb kaaluda ööpäevase annustamisskeemi muutmist.

Tabelis 2 on esitatud soovitud annuse kohandamiseks teatud kõrvaltoimete korral (vt ka lõik 4.4).

Tabel 2 Soovitud Votubia annuse kohandamiseks

Kõrvaltoime	Raskusaste¹	Votubia annuse kohandamine
Mittenakkuslik pneumoniit	2. aste	Kaaluda ravi katkestamist kuni sümptomid paranevad ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud. Katkestada ravi, kui 4 nädala jooksul ei ole toimunud paranemist.
	3. aste	Katkestada ravi Votubiaga kuni sümptomid on paranenud ≤ 1 . astmeni. Kaaluda Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
Stomatiit	2. aste	Annuse ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga samas annuses. Kui stomatiit tekib uuesti 2. astmel, katkestada ravi kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
Teised mittehematoloogilised mürgistused (välja arvatud metaboolsed juhud)	2. aste	Kui mürgistus on talutav, ei ole vaja annust kohandada. Kui mürgistus muutub talumatuks, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga samas annuses. Kui mürgistus tekib uuesti 2. astmel, tuleb ravi Votubiaga katkestada kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni. Kaaluda Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
Metaboolsed sündmused (nt hüperglükeemia, düsliipideemia)	2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine. Taasalustada ravi Votubiaga ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.

Trombotsütopeenia	2. aste ($<75 \geq 50 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni ($\geq 75 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi samas annuses.
	3. ja 4. aste ($<50 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 1 . astmeni ($\geq 75 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
Neutropeenia	2. aste ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste ($<1 \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi samas annuses.
	4. aste ($<0,5 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1 \times 10^9/l$). Taasalustada Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
Febriilne neutropeenia	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ja ilma palavikuta. Taasalustada Votubiaga ravi ligikaudu 50% väiksema ööpäevase annusega kui eelnevalt manustatud.
	4. aste	Katkestada ravi Votubiaga.
¹ Raskusastmed vastavad USA riikliku vähiinstituudi (<i>National Cancer Institute – NCI</i>) kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE</i>) versioonile 3.0		

Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine

Patsientidel **tuleb** jälgida everoliimuse terapeutilist kontsentratsiooni veres, kasutades selleks valideeritud analüüsimeetodit. Ravimi minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 1 nädala möödumisel esimese annuse manustamisest, pärast igat annuse või ravimvormi muutust, pärast CYP3A4 inhibiitorite samaaegse manustamise alustamist või muutust nende manustamises (vt lõigud 4.4 ja 4.5) või pärast igat muutust maksa seisundis (Child-Pugh järgi) (vt allpool „Maksakahjustus“ ja lõik 5.2). Ravimi minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 2 kuni 4 nädala möödumisel pärast CYP3A4 indutseerijate samaaegse manustamise alustamist või muutust nende manustamises (vt lõigud 4.4 ja 4.5), sest arvestada tuleb indutseeritud ensüümide loomulikku degradatsiooniga. Võimaluse korral kasutada kogu ravi käigus ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimiseks samu valideeritud analüüsimeetodeid ja laborit.

Ravimvormi vahetamine

Votubia on saadaval kahe ravimvormina: tabletid ja dispergeeruvad tabletid. Votubia tabletid ja Votubia dispergeeruvad tabletid **ei ole** omavahel vahetatavad. Kahte ravimvormi ei tohi kombineerida, et saada soovitud annus. Vastavalt näidustusele tuleb püsivalt kasutada sama ravimvormi.

Kui ravimvormi muuta, tuleb annust kohandada lähimale uue ravimvormi annusele milligrammides ning everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 1 nädala möödumisel (vt eespool lõik „Ravimi terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine“).

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

<18 -aastased patsiendid:

Votubia ei ole soovitatav <18 -aastastele patsientidele, kellel on subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom või refraktaarsed hoon ja maksakahjustus.

≥18-aastased patsiendid:

- Kerge maksakahjustus (Child-Pugh klass A): 75% soovituslikust algannusest, mis on arvatud kehapinna (ümardatud lähima suuruseni) järgi
- Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B): 50% soovituslikust algannusest, mis on arvatud kehapinna (ümardatud lähima suuruseni) järgi
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C): Votubia kasutamine on soovitatav vaid juhul, kui ravist saadav kasu ületab kaasnevad riskid. Sellisel juhul ei tohi kasutada suuremat annust kui 25% annusest, mis on arvatud kehapinna (ümardatud lähima suuruseni) järgi.

Everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb hinnata vähemalt 1 nädal pärast mis tahes muutust maksa seisundis (Child-Pugh järgi).

Lapsed

Votubia ohutus, efektiivsus ja farmakokineetiline profiil lastel vanuses alla 1 aasta, kellel on tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnev subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Votubia ohutus, efektiivsus ja farmakokineetiline profiil tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevate refraktaarsete hoogudega lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Kliiniliste uuringute andmete põhjal ei mõjuta Votubia kasvu ja puberteediea arengut.

Manustamisviis

Votubiat tuleb manustada suu kaudu üks kord ööpäevas iga päev kindlal kellaajal, alati koos toiduga või alati tühja kõhuga (vt lõik 5.2).

Votubia dispergeeruvaid tablette tuleb võtta vaid suspensioonina ja ei tohi alla neelata tervelt, närides ega purustades. Suspensiooni saab valmistada kas suusüstlas või väikeses klaasis. Tuleb olla hoolas ja veenduda, et kogu annus on alla neelatud.

Suspensiooni tuleb manustada otsekohe pärast valmistamist. Kui valmistatud suspensiooni ei manustata 30 minuti jooksul, kasutades suusüstalt, või 60 minuti jooksul, kasutades väikest klaasi, tuleb see ära visata ning uus suspensioon valmistada (vt lõik 6.3). Valmistamiseks kasutada vehiiklina ainult vett.

Käsitlemise kohta täiendav info vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste rapamütsiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mittenakkuslik pneumoniit

Mittenakkuslik pneumoniit on rapamütsiini derivaatide klassi ravimitele, sealhulgas everoliimusele omane kõrvaltoime. Mittenakkusliku pneumoniidi (sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse) juhte kirjeldati väga sageli everoliimust võtvatel patsientidel, kellel esines metastaatiline neerurakk-kartsinoom (vt lõik 4.8). Mõned juhud olid tõsised ja harvadel juhtudel on lõppenud surmaga. Mittenakkusliku pneumoniidi diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised hingamisteede häirete tunnused ja sümptomid, näiteks hüpoksia, pleuraefusioon, köha või hingeldus, ja kellel nakkuslikud, neoplastilised ja teised ravimist mittetingitud põhjused on asjakohaste analüüsidega välistatud. Mittenakkuslikust pneumoniidist tuleb diferentsiaaldiagnoosina välistada oportunistlikud infektsioonid, nagu *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia

(PJP, PCP) (vt allpool lõik „Infektsioonid“). Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti kohe mis tahes uutest või süvenevatest hingamisteede sümptomitest.

Patsiendid, kellel tekivad radioloogilised muutused, mis viitavad mittenakkuslikule pneumoniidile, kuid kellel sümptomid puuduvad või neid esineb vähe, võivad jätkata ravi Votubiaga ilma annust kohandamata. Kui sümptomid on mõõdukad, tuleb kaaluda ravi katkestamist kuni sümptomite taandumiseni. Määrata võib ravi kortikosteroididega. Ravi Votubiaga võib uuesti alustada, kasutades varem manustatud annusest ligikaudu 50% väiksemat annust ööpäevas.

Juhtudel, kus mittenakkusliku pneumoniidi sümptomid on tõsised, tuleb ravi Votubiaga katkestada ja kliiniliste sümptomite taandumiseni võib määrata ravi kortikosteroididega. Ravi Votubiaga võib sõltuvalt patsiendi kliinilisest seisundist uuesti alustada, kasutades varem manustatud annusest ligikaudu 50% väiksemat annust ööpäevas.

Pneumocystis jirovecii (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) profülaktikat tuleb kaaluda patsientidel, kes vajavad mittenakkusliku pneumoniidi korral kortikosteroidravi.

Infektsioonid

Everoliimusel on immunosupressiivne toime, mistõttu võib ravim muuta patsiendid vastuvõtlikuks bakteriaalsetele, seen-, viirus- või algloomade poolt põhjustatud nakkustele, sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud nakkustele (vt lõik 4.8). Everoliimust võtvatel patsientidel, on kirjeldatud lokaalseid ja süsteemseid nakkusi, sealhulgas kopsupõletikku, teisi bakteriaalseid nakkusi, invasiivseid seennakkusi, näiteks aspergilloosi, kandidaasi või *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumooniat (PJP, PCP) ja viirusinfektsioone, sealhulgas B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist. Mõned nakkused on olnud tõsised (nt põhjustanud sepsist [sealhulgas septiline šokk], hingamis-, maksapuudulikkust) ja aeg-ajalt lõppenud surmaga nii täiskasvanutel kui lastel (vt lõik 4.8).

Arstid ja patsiendid peavad Votubiaga seonduvale suurenenud nakkusohule tähelepanu pöörama. Eelnevalt esinevaid infektsioone tuleb ravida asjakohaselt ja need peavad olema enne Votubiaga ravi alustamist täielikult lahenenud. Votubia võtmise ajal tuleb olla valvas nakkustunnuste ja -sümptomite osas. Kui infektsioon diagnoositakse, tuleb viivitamatult määrata asjakohane ravi ning kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist Votubiaga.

Kui diagnoositakse invasiivne süsteemne seennakkus, tuleb ravi Votubiaga viivitamatult ja jäädavalt lõpetada ning määrata patsiendile sobiv seenevastane ravi.

Everoliimust saanud patsientidel on teatatud *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) juhtudest, mõnel juhul surmlõppega. PJP/PCP võib olla seotud kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamisega. *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) profülaktikat tuleb kaaluda, kui samaaegselt on vaja kasutada kortikosteroide või teisi immunosupressiivseid aineid.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Everoliimuse kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mille ilminguteks on muuhulgas (kuid mitte ainult) anafülaksia, hingeldus, õhetus, rindkerevalu või angioödeem (nt hingamisteede või keele turse koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.3).

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (nt hingamisteede ja keele turse, koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.5).

Stomatiit

Votubiat võtvatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit, sealhulgas suuhaavandid ja suuõõne mukosiiti (vt lõik 4.8). Stomatiit ilmneb enamasti esimese 8 ravinädala jooksul. Ühe uuringuharuga uuring, kus postmenopausaalsed rinnavähiga naised said Afinitori (everoliimus) koos eksemestaaniga, näitas et kasutades esimesel 8 ravinädalal suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldavat lahust, võib väheneda stomatiidi esinemissagedus ja raskusaste (vt lõik 5.1). Seetõttu võib stomatiidi käsitlusse kuuluda profülaktika (täiskasvanutel) ja/või paikne ravi, näiteks suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldav lahus. Siiski tuleb vältida suuvee kasutamist, mis sisaldab alkoholi, vesinikperoksiidi, joodi ja tüümiani derivaate, kuna see võib seisundit halvendada. Soovitatav on jälgida ja ravida seennakkust, eriti kui patsienti ravitakse kortikosteroidide sisaldavate ravimitega. Kui seennakkust ei ole diagnoositud, ei tohi seenvastaseid ravimeid kasutada (vt lõik 4.5).

Hemorraagia

Onkoloogilisel näidustusel ravitud patsientide puhul on teatatud tõsistest hemorraagia juhtudest. Tuberoosse skleroosi kompleksi näidustuse puhul ei teatatud tõsistest hemorraagia juhtumitest.

Votubiat võtvate patsientide puhul on soovitatav ettevaatus, eriti kasutades seda samaaegselt ainetega, mis teadaolevalt mõjutavad trombotsüütide funktsiooni või mis võivad suurendada hemorraagia riski. Samuti patsientidel, kellel on anamneesis verehüübimishäireid. Tervishoiutöötajad ja patsiendid peavad kogu ravi ajal olema valvsad verejooksu sümptomite suhtes, eriti kui esinevad mitmed hemorraagia riskifaktorid.

Neerupuudulikkuse juhud

Votubiaga ravi saanud patsientidel on täheldatud neerupuudulikkuse (sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse) juhtusid, kusjuures osa neist surmlõppega (vt lõik 4.8). Patsientide neerufunktsiooni tuleb jälgida iseäranis siis, kui patsientidel on täiendavaid riskitegureid, mis võivad veelgi neerufunktsiooni kahjustada.

Laboratoorsed analüüsid ja jälgimine

Neerutalitlus

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud seerumi kreatiniinitaseme tõusu, mis on tavaliselt kergekujuline ja proteinuuriat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Votubiaga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida neerutalitlust, sealhulgas mõõta vere jääklämmastikku, proteiinide sisaldust uriinis või seerumi kreatiniinitaset.

Veresuhkru sisaldus

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud hüperglükeemiat (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Votubiaga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida tühja kõhu seerumi glükoositaset. Sagedasem glükoositaseme jälgimine on soovitatav, kui Votubiat manustatakse koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüperglükeemiat. Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist Votubiaga saavutada optimaalne glükoositaseme regulatsioon.

Vere lipiidide sisaldus

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud düslipideemiat (sealhulgas hüperkolesteroleemiat ja hüpertriglütserideemiat). Soovitatav on vere kolesterooli- ja triglütseriidide taseme jälgimine enne ravi alustamist Votubiaga ja perioodiliselt ravi ajal ning samuti on soovitatav asjakohase ravi rakendamine.

Hematoloogilised näitajad

Votubiaga ravi saavatel patsientidel on registreeritud hemoglobiini, lümfotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide taseme vähenemist (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Votubiaga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav teostada täielik vereanalüüs.

Koostoimed

CYP3A4 ja/või mitmeid ravimeid rakust välja pumpava P-glükoproteiini (PgP) inhibiitorite ja indutseerijatega samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui **möödukate** CYP3A4 ja/või PgP inhibiitori või indutseeri samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb patsiendi kliinilist seisundit hoolikalt jälgida. Vajalikuks võib osutada everoliimuse minimaalse kontsentratsiooni jälgimine ja Votubia annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi **tugevate** CYP3A4/PgP inhibiitoritega viib everoliimuse plasmakontsentratsiooni märkimisväärse suurenemiseni (vt lõik 4.5). Praegu puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste andmiseks sellises olukorras. Seepärast ei ole Votubia ja **tugevate** inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kui Votubiat võetakse koos suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, on võimalik ravimite koostoime, mistõttu on vajalik ettevaatus. Kui Votubiat võetakse koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (nt pimosiid, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, kinidiin, tungaltera alkaloidide derivaadid või karbamasepiin), tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes, mida on kirjeldatud suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide ravimi infolehes (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Votubia ei ole soovitatav järgmistele patsientidele:

- **≥18 aastased patsiendid**, kellel on **subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom või refraktaarsed hood** ja kaasuv raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C), v.a kui oodatav kasu ületab kaasnevad riskid (vt lõigud 4.2 ja 5.2).
- **<18 aastased patsiendid**, kellel on **subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom või refraktaarsed hood** ja kaasuv maksakahjustus (Child-Pugh klass A, B ja C) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Vaktsineerimine

Votubia võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.5). Lapsed, kes ei vaja kohest ravi, on soovitatav enne ravi alustamist vaktsineerida soovituslike lapseea elusvaktsiinidega vastavalt kohalikele ravijuhistele.

Haavaparanemise komplikatsioonid

Haavaparanemise häired on rapamütsiini derivaatidele, sh Votubiale iseloomulik kõrvaltoime. Seetõttu peab olema ettevaatlik Votubia kasutamisel operatsiooni eelsel ja järgsel perioodil.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Kiiritusravi tüsistused

Everoliimuse kasutamisel kiiritusravi ajal või kohe pärast seda teatati tõsistest ja rasketest kiiritusreaktsioonidest (nagu kiiritusösofagiit, kiirituspneumoniit ja naha kiirguskahjustus), sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Seetõttu tuleb rakendada ettevaatust kiiritusravi toksilisuse potentseerumise suhtes everoliimust võtvatel patsientidel lähedases ajalises seoses kiiritusraviga.

Lisaks on everoliimust võtvatel patsientidel teatatud kiirituskahjustuse taastekkest (i.k. *radiation recall syndrome*), kui patsiendid on varasemalt saanud kiiritusravi. Kiirituskahjustuse taastekkel tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist everoliimusega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Everoliimus on CYP3A4 substraat ning ka PgP substraat ja mõõdukas inhibiitor. Seetõttu võivad CYP3A4 ja / või PgP-le toimivad ravimid mõjutada everoliimuse imendumist ja järgnevat eliminatsiooni. *In vitro* katsed on näidanud, et everoliimus on CYP 3A4 konkureeriv inhibiitor ja CYP2D6 segatüüpi inhibiitor.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud CYP3A4 ja PgP inhibiitorite ja indutseerijatega on toodud tabelis 3 allpool.

CYP3A4 ja PgP inhibiitorid, mis suurendavad everoliimuse taset

CYP3A4 või PgP inhibiitorid võivad põhjustada everoliimuse kontsentratsiooni suurenemist veres, vähendades ravimi metabolismi või väljapumpamist soolerakkudest.

CYP3A4 ja PgP indutseerijad, mis vähendavad everoliimuse kontsentratsiooni

CYP3A4 või PgP indutseerijad võivad vähendada everoliimuse kontsentratsiooni veres, suurendades ravimi metabolismi või väljavoolu soolerakkudest.

Tabel 3 Teiste toimeainete toime everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime - Everoliimuse AUC/C _{max} muutus Geomeetriline keskmine suhe (tähteldatud vahemik)	Soovitused seoses koosmanustamisega
Tugevad CYP3A4/PgP inhibiitorid		
Ketokonasool	AUC ↑15,3-kordne (vahemik 11,2...22,5) C _{max} ↑4,1-kordne (vahemik 2,6...7,0)	Votubia ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. On oodata everoliimuse kontsentratsiooni olulist suurenemist.	
Telitromütsiin, klaritromütsiin		
Nefasodoon		
Ritonaviir, atazanaviir, sakvinaaviir, darunaviir, indinaviir, nelfinaviir		
Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid		
Erütromütsiin	AUC ↑4,4-kordne (vahemik 2,0...12,6) C _{max} ↑2,0-kordne (vahemik 0,9...3,5)	Ettevaatlik peab olema juhul, kui mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite või PgP inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida.
Imatiniib	AUC ↑3,7-kordne C _{max} ↑2,2-kordne	Kui patsient vajab samaaegset ravi mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitoriga, tuleb ööpäevast annust vähendada ligikaudu 50%. Kõrvaltoimete tekkimisel võib
Verapamiil	AUC ↑3,5-kordne (vahemik 2,2...6,3) C _{max} ↑2,3-kordne (vahemik 1,3...3,8)	

Suukaudne tsüklosporiin	AUC ↑2,7-kordne (vahemik 1,5...4,7) C _{max} ↑1,8-kordne (vahemik 1,3...2,6)	osutada vajalikuks annuse edasine vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni tuleb määrata vähemalt 1 nädala möödumisel mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitori manustamise algusest. Kui mõõduka inhibiitori kasutamine lõpetatakse, arvestada puhastumisperioodiks vähemalt 2...3 päeva (enimkasutatavate mõõdukate inhibiitorite keskmine eliminatsiooniaeg), enne kui võetakse uuesti kasutusele Votubia annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist. Vähemalt 1 nädala möödumisel tuleb everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni mõõta (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Kannabidiool (PgP inhibiitor)	AUC ↑2,5-kordne C _{max} ↑2,5-kordne	
Flukonasool	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	
Diltiaseem	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	
Dronedaroon	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	
Amprenaviir, fosamprenaviir	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist.	Kooskasutamist tuleb vältida.
Greibimahl või muu toit, mis mõjutab CYP3A4/PgP	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni suurenemist (toime on väga varieeruv).	

Tugevad ja mõõdukad CYP3A4/PgP indutseerijad		
Rifampitsiin	AUC ↓63% (vahemik 0...80%) C _{max} ↓58% (vahemik 10...70%)	Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida. Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsiendid, kellele manustatakse samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, võivad vajada suuremat Votubia annust, et saavutada tugevaid indutseerijaid mittemanustavate patsientidega samaväärne ravimi kontsentratsioon veres. Annust tuleb tiitrida kuni minimaalse kontsentratsiooni 5...15 ng/ml saavutamiseni vastavalt allpool kirjeldatule. Hoogudega patsiendid, kes saavad ravi alustamisel everoliimusega samaaegselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid (nt ensüümi indutseerivad epilepsiavastased ravimid karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin), vajavad suuremat algannust minimaalse kontsentratsiooni 5...15 ng/ml saavutamiseks (vt tabel 1). Patsientidel, kes ei saa ravi alguses everoliimusega samaaegselt tugevaid indutseerijaid, võib koosmanustamisel vajalik olla Votubia annuse suurendamine. Kui kontsentratsioon on alla 5 ng/ml, võib ööpäevast annust suurendada 1...4 mg võrra, kuid kontrollida tuleb minimaalset kontsentratsiooni ja enne annuse suurendamist tuleb hinnata ka taluvust. Teise kaasuva tugeva CYP3A4 indutseerija lisamine ei pruugi nõuda täiendavat annuse kohandamist. Hinnake everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni 2 nädalat pärast ravi algust täiendava indutseerijaga. Kohandage annust minimaalse sihtkontsentratsiooni säilitamiseks vajaduse korral 1...4 mg võrra. Samaaegse ravi lõpetamisel ühe või mitme tugeva CYP3A4 indutseerijaga ei pruugi vajalik olla annuse täiendav kohandamine. Hinnake everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni 2 nädalat pärast ravi lõpetamist ühe või mitme tugeva
Deksametasoon	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni vähenemist.	
Epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin)	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni vähenemist.	
Efavirens, nevirapiin	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni vähenemist.	

		CYP3A4 indutseerijaga. Kui kõikide tugevate indutseerijate kasutamine lõpetatakse, arvestada puhastumisperioodiks vähemalt 3...5 päeva (mõistlik aeg olulise ensüümi deinduktsiooniks), enne kui võetakse uuesti kasutusele Votubia annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist. 2 kuni 4 nädala möödumisel tuleb everoliimuse minimaalset kontsentratsiooni mõõta, sest arvestada tuleb indutseeritud ensüümide loomulikku degradatsiooniga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Oodata on ekspositsiooni olulist suurenemist.	Everoliimuse ravi ajal ei tohi kasutada naistepuna sisaldavaid preparaate.

Ained, mille plasmakontsentratsioon võib everoliimuse toimet muutada

In vitro tulemuste põhjal ei ole tõenäoline PgP, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibeerimine suukaudsete 10 mg ööpäevaste annuste manustamise järgselt saavutatud süsteemsete kontsentratsioonide puhul. Siiski ei saa välistada CYP3A4 ja PgP inhibeerimist sooles. Koostoimete uuring tervetel uuritavatel näitas, et CYP3A tundliku substraadi midasolaami ja everoliimuse samaaegne suukaudne manustamine põhjustas midasolaami C_{max} 25% tõusu ja midasolaami $AUC_{(0-inf)}$ 30% tõusu. Mõju on tõenäoliselt põhjustatud soole CYP3A4 inhibeerimisest everoliimuse poolt. Seega võib everoliimuse mõjutada samaaegselt suukaudselt manustatud CYP3A4 substraatide biosaadavust. Siiski ei ole süsteemselt manustatud CYP3A4 substraatide ekspositsioonile oodata kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.4).

EXIST-3 uuringus (kliiniline uuring CRAD001M2304) suurendas everoliimuse epilepsiavastaste ravimite karbamasepiini, klobasaami ja klobasaami metaboliidi N-desmetüülklobasaami annustamiseelset kontsentratsiooni umbes 10% võrra. Nende epilepsiavastaste ravimite annustamiseelsete kontsentratsioonide suurenemine ei pruugi olla kliiniliselt oluline ning kaaluda võib kitsa terapeutilise indeksiga epilepsiavastaste ravimite, nt karbamasepiini annuse kohandamist. Everoliimusel puudub mõju epilepsiavastaste ravimite (mis on CYP3A4 substraadid, nt klonasepaam, diasepaam, felbamaat ja zonisamiid) annustamiseelsetele kontsentratsioonidele.

AKE inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Samaaegne ketogeenne dieet

Ketogeenne dieet võib avaldada mõju läbi mTOR-i inhibeerimise. Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei saa välistada samaaegse everoliimusravi ja ketogeense dieedi korral aditiivset mõju kõrvaltoimete esinemisele.

Vaktsineerimine

Votubia võib mõjutada organismi immuunreaktsiooni vaktsiinile, seega võib vaktsineerimine Votubia võtmise ajal olla vähemtõhus. Votubia võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest. Elusvaktsiinid on näiteks: intranasaalne gripivaktsiin, leetrite, mumps ja punetiste vaktsiin,

poliomüeliidi elusvaktsiin, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) vaktsiin, kollapalaviku, tuulerõugete ja TY21a tüüfuse vaktsiinid.

Kiiritusravi

Everoliimust võtvatel patsientidel on teatatud kiiritusravi toksilisuse potentseerumisest (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad everoliimuse võtmise ajal ja kuni kaheksa nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (nt suukaudne, süstitav või implanteeritav hormonaalne östrogeeni mitte sisaldav rasestumisvastane vahend, progesterooni sisaldav kontratseptiiv, hüsterektoomia, munajuhade sterilisatsioon, seksuaalvahekorra hoidumine, barjäärimeetodid, emakasisene vahend ja/või naise/mehe steriliseerimine).

Meessoost patsientidel ei tohi keelata proovida last saada.

Rasedus

Everoliimuse kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata.

Everoliimust ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas everoliimus eritub inimese rinnapiima. Kuid rottidel erituvad everoliimus ja/või selle metaboliidid kergesti rinnapiima (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi naised everoliimuse võtmise ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Everoliimuse võimalik infertiilne toime mees- ja naispatsientidele on teadmata, sellegi poolest on naispatsientidel leitud sekundaarse amenorröa ja sellega seotud luteiniseeriva hormooni (LH)/folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) vahelist tasakaalutust (vt ka lõik 5.3 meeste ja naiste reproduktiivsüsteemi prekliinilised uuringud). Mittekliiniliste andmete põhjal võib ravi everoliimusega vähendada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Votubia mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinatega töötamisel, kui neil tekib Votubiaga ravi ajal väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusalaste andmete kokkuvõte

Votubia ohutusalased andmed pärinevad kolmest kesksest randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga III faasi uuringutest, kus olid nii topeltpimedad kui avatud uuringu faasid, ja

randomiseerimata, avatud, ühe rühmaga II faasi uuringust (n=612, sealhulgas 409 patsienti vanuses <18 aasta; ravimiga kokkupuute kestuse mediaan 36,8 kuud [vahemik 0,5 kuni 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304). See oli randomiseeritud, topeltpime, kontrolliga, III faasi uuring, mis võrdles everoliimuse väikese ja suure ekspositsiooniga (väikese minimaalse kontsentratsiooni [LT] vahemik 3...7 ng/ml [n=117] ja suure minimaalse kontsentratsiooni [HT] vahemik 9...15 ng/ml [n=130]) täiendavat ravi platseeboga (n=119) tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete partiaalsete hoogudega patsientidel, kes said 1...3 epilepsiaavastast ravimit. Topeltpimeda uuringuperioodi kestuse mediaan oli 18 nädalat. Kumulatiivne Votubiaga kokkupuute (361 patsienti, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse) kestuse mediaan oli 30,4 kuud (vahemik 0,5 kuni 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): See oli randomiseeritud, topeltpime, kontrollitud, III faasi uuring everoliimuse (n=79) *versus* platseebo (n=39) patsientidel, kellel oli kas tuberoosse skleroosi kompleks koos neeru angiomüolipoomiga (n=113) või sporaadiline lümfangioleiomyomatoos (LAM) koos neeru angiomüolipoomiga (n=5). Pimendatud uuringuravi mediaankestus oli 48,1 nädalat (vahemik: 2 kuni 115) Votubiat saanud patsientidel ja 45,0 nädalat (vahemik: 9 kuni 115) platseebot saanud patsientidel. Kumulatiivne Votubiaga kokkupuute (112 patsienti, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse) kestuse mediaan oli 46,9 kuud (vahemik 0,5 kuni 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): See oli randomiseeritud, topeltpime, kontrollitud, III faasi uuring everoliimuse (n=78) *versus* platseebo (n=39) tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientidel, kellel on subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, olenemata vanusest. Pimendatud uuringuravi mediaankestus oli 52,2 nädalat (vahemik: 24 kuni 89) Votubiat saanud patsientidel ja 46,6 nädalat (vahemik: 14 kuni 88) platseebot saanud patsientidel. Kumulatiivne Votubiaga kokkupuute (111 patsienti, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse) kestuse mediaan oli 47,1 kuud (vahemik 1,9 kuni 58,3).
- CRAD001C2485: See oli prospektiivne, avatud sildiga, ühe uuringuõlaga II faasi everoliimuse uuring subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel (n=28). Ravimiga kokkupuute mediaankestus oli 67,8 kuud (vahemik 4,7 kuni 83,2).

Järgnevalt kirjeldatakse kõiki kõrvalnähte (kõrvaltoimeid), mida seostatakse Votubia kasutamisega, ülevaade on koostatud kõikide kliinilistes uuringutes raporteeritud kõrvalnähtude meditsiinilise hindamise põhjal.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (sagedus $\geq 1/10$) ohutuse koondandmetes on (esinemissageduse kahanemise järjekorras): stomatiit, pürektsia, nasofarüngiit, kõhulahtisus, ülemiste hingamisteede infektsioonid, oksendamine, köha, lööve, peavalu, amenorröa, akne, pneumoonia, kuseteede infektsioon, sinusiit, ebaregulaarne menstruatsioonitsüklil, farüngiit, söögiisu vähenemine, väsimus, hüperkolesteroleemia ja hüpertensioon.

Kõige sagedamini esinenud 3. ja 4. astme kõrvaltoimed (sagedus $\geq 1\%$) olid pneumoonia, stomatiit, amenorröa, neutropeenia, pürektsia, ebaregulaarne menstruatsioonitsüklil, hüpofosfateemia, kõhulahtisus ja tselluliit. Vastavalt CTCAE versioonile 3.0 ja 4.03.

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Tabelis 4 on esitatud everoliimust saanud patsientide kõrvaltoimete esinemissagedused vastavalt kolme tuberoosse skleroosi kompleksi uuringu ühendatud andmetele (sealhulgas topeltpime ja avatud sildiga jätku-uuringu faas, kui see on asjakohane). Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissageduse kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $<1/1000$); väga harv ($<1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Tuberoosse skleroosi kompleksi uuringutes registreeritud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Nasofarügiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia ^a , kuseteede infektsioon, sinusiit, farüingiit
Sage	Keskkõrvapõletik, tselluliit, streptokokk-farüingiit, viiruslik gastroenteriit, gingiviit
Aeg-ajalt	Vöötohatis, sepsis, viiruslik bronhiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	Aneemia, neutropeenias, leukopeenia, trombotsütopeenias, lümfopeenias
Immuunsüsteemi häired	
Sage	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüperkolesteroleemia
Sage	Hüpertriglütserideemia, hüperlipideemia, hüpofosfateemia, hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus, agressioon, ärrituvus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Peavalu
Aeg-ajalt	Maitsehäired
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpertensioon
Sage	Lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Köha
Sage	Ninaverejooks, pneumoniit
Seedetrakti häired	
Väga sage	Stomatiit ^b , kõhulahtisus, oksendamine
Sage	Kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu, kõhupuhitus, suuvalu, gastriit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve ^c , akne
Sage	Kuiv nahk, akneformne dermatiit, sügelus, alopeetsia
Aeg-ajalt	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Proteinuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Väga sage	Amenorröa ^d , ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel ^d
Sage	Menorraagia, munasarjade tsüstid, vaginaalne hemorraagia
Aeg-ajalt	Hilinenud menstruatsioon ^d
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Püreeksia, väsimus

Uuringud	
Sage	Laktaadi dehüdrogenaasi taseme tõus veres, luteiniseeriva hormooni taseme tõus veres, kehakaalu langus
Teadmata	Folliikuleid stimuleeriva hormooni taseme tõus veres
Vigastus, mürgistus ja protseduuride tüsistused	
Teadmata ^c	Kiirituskahjustuse taasteke, kiiritusreaktsiooni potentseerumine
^a	Sealhulgas <i>pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP)
^b	Sealhulgas (väga sage) stomatiit, suuhaavandid, aftoosne haavand; (sage) keelehaavandid, huulehaavandid ja (aeg-ajalt) igemevalu, glossiit
^c	Sealhulgas (väga sage) lööve, (sage) erütematoosne lööve, erüteem ja (aeg-ajalt) generaliseerunud lööve, makulopapulaarne lööve, makulaarne lööve
^d	Esinemissagedus põhineb 10- kuni 55-aastastelt naistelt ravi ajal kogutud koondandmetel
^e	Turuletulekujärgselt tuvastatud kõrvaltoime

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes on everoliimust seostatud tõsiste B-hepatiidi reaktiveerumise juhtudega, sealhulgas surmlõppega. Infektsiooni reaktivatsioon on immunosupressiooni perioodil oodatav.

Kliinilistes uuringutes ja turuletoomise järgsetes spontaansetes kirjeldustes on everoliimust seostatud neerupuudulikkuse (sealhulgas surmlõppega) juhtude, proteiinuuriaga ja tõusnud seerumi kreatiniini tasemega. Soovitav on neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on everoliimust seostatud hemorraagia juhtumitega. Harvadel juhtudel on onkoloogilistel näidustustel esinenud surmajuhtumeid (vt lõik 4.4). Tuberoosse skleroosi kompleksi näidustuse puhul tõsistest neeru hemorraagia juhtumitest ei teatatud.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) juhtudega, mõnel juhul surmlõppega (vt lõik 4.4).

Teised olulised onkoloogilistest kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsel perioodil spontaanselt teatatud kõrvaltoimed olid südamepuudulikkus, kopsuemboolia, süvaveeni tromboos, halvenenud haavade paranemine ja hüperglükeemia.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on teatatud angioödeemist AKE inhibiitorite samaaegse kasutamisega ja ilma (vt lõik 4.4).

Lapsed

22 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsienti 28-st, keda uuriti olulise tähtsusega II faasi uuringus, olid alla 18 aasta vanused ja 101 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsienti 117-st, keda uuriti olulise tähtsusega III faasi uuringus, olid alla 18 aasta vanused. 299 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga ja refraktaarsete hoogudega patsienti 366-st, keda uuriti olulise tähtsusega III faasi uuringus, olid alla 18 aasta vanused. Kõrvaltoimete üldine tüüp, esinemissagedus ja raskusaste olnud lastel ja noorukitel üldjoontes sarnane täiskasvanutele, erandiks on infektsioonid, mille suuremat esinemissagedust ja raskusastet on täheldatud lastel vanuses alla 6 aasta. 3./4. raskusastme infektsioonid esinesid <6 aasta vanuste patsientide seas kokku 49 patsiendil 137-st (36%), 6 kuni <18-aastaste patsientide seas 53 patsiendil 272-st (19%) ning ≥18-aastaste patsientide seas 27 patsiendil 203-st (13%). 409 <18-aastast patsienti said ravi everoliimusega ning selles rühmas esines kaks surmlõppega infektsiooni juhtu.

Eakad

Onkoloogilistes ohutuse koondandmetes oli 37% everoliimus-ravi saavatest patsientidest ≥65-aastased. Onkoloogiliste patsientide hulgas oli kõrvaltoimete tõttu everoliimus-ravi katkestamisi

rohkem ≥ 65 -aastaste hulgas (20% *versus* 13%). Kõige sagedamini ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoniit (sealhulgas interstitsiaalne kopsuhaigus), väsimus, düspnoe ja stomatiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused inimestel registreeritud üleannustamisjuhtudega on piiratud. Kuni 70 mg üksikannuste manustamisel on esinenud aktsepteeritav akuutne talutavus.

Üleannustamise kahtluse korral on oluline määrata everoliimuse kontsentratsioon veres. Kõigi üleannustamisjuhtude korral tuleb võtta tarvitusele üldtoetavad meetmed. Everoliimust ei loeta olulisel määral dialüüsitavaks (6-tunnise hemodialüüsi käigus eemaldata vähem kui 10%).

Lapsed

Suuremaid annuseid kui 10 mg/m² ööpäevas on manustanud väike arv lapsi. Nendel juhtudel ei ole registreeritud akuutse toksilisuse tunnuseid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE10

Toimemehhanism

Everoliimus on selektiivne mTORi (imetajate rapamütsiinimärklaua) inhibiitor. mTOR on seriini-treoniini võtmekinaas, mille aktiivsus on teadaolevalt ülesreguleeritud paljudes inimese kasvajates. Everoliimus seondub intratsellulaarse proteiiniga FKBP-12, moodustades kompleksi, mis inhibeerib mTOR kompleks-1 (mTORC1) aktiivsust. mTORC1 signaaliülekanne pärssimine muudab valkude transleerimist ja sünteesi, vähendades S6 ribosomaalse proteiinkinaasi (S6K1) ja eukarüootse pikenemise faktoriga 4E seonduva proteiini (4EBP-1) aktiivsust, mis reguleerivad rakutsükli, angiogeneesi ja glükolüüsi osalevaid valke. Everoliimus võib vähendada vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) sisaldust. Tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientidel suurendab everoliimus VEGF-A ja vähendab VEGF-D sisaldust. Everoliimus on kasvajakude, endoteelirakkude, fibroplastide ja veresoontega seotud silelihasrakkude kasvu ja jagunemise tugev inhibiitor. On näidatud, et everoliimus vähendab soliidtuumorites glükolüüsi *in vitro* ja *in vivo*.

mTORC1 signaaliülekanne kaks peamist regulaatorit on onkogeeni supressorid tuberüin-skleroosi kompleksid 1 ja 2 (TSC1, TSC2). TSC1 või TSC2 puudumine tõstab ras-perekonna GTPaasi rheb-GTP taset, mis seostub mTORC1 kompleksiga ja aktiveerib selle. mTORC1 aktiveerimine käivitab edasise kinaaside signaalikaskaadi, sealhulgas aktiveerib S6 kinaasid. Tuberoosse skleroosi kompleksi sündroomi korral põhjustavad TSC1 või TSC2 geeni inaktiveerivad mutatsioonid hamartoomide teket kogu kehas. Lisaks patoloogilistele muutustele ajukoos (nagu kortikaalsed kõbruksed), mis võivad hooge põhjustada, osaleb tuberoosse skleroosi kompleksi korral mTORi rada samuti epilepsia patogeneesis. mTOR reguleerib valgusünteesi ja mitmeid sellega seotud rakufunktsioone, mis võivad mõjutada neuronite erutatavust ja epileptogeneesi. mTORi üleaktiveerimine põhjustab neuronite düsplaasiat, ebatüüpilist aksonogeneesi ja dendriitide tekke kõrvalekaldeid, suurenenud erutatavaid sünaptilisi voole, vähenenud müeliniseerumist ja kortikaalse laminaarse ehituse häireid, mis põhjustavad kõrvalekaldeid neuronite arengus ja talitluses.

Prekliinilised uuringud mTORi düsregulatsiooni mudelitel ajus näitasid, et ravi mTORi inhibiitoriga, nagu everoliimus, võib pikendada elulemust, pärssida hooge, vältida uute hoogude tekkimist ja vältida enneaegset surma. Kokkuvõttes on everoliimus väga aktiivne selles tuberoosse skleroosi kompleksis neuronaalses mudelis ja selle kasulikkuse põhjuseks on tõenäoliselt mTORC1 inhibeerimine. Siiski on tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevate hoogude vähendamise täpne mehhanism on teadmata.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

III faasi uuring tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete hoogudega patsientidel

EXIST-3 (uuring CRAD001M2304), randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline kolme rühmaga paralleelsete rühmadega III faasi Votubia võrdlusuuring platseeboga täiendava ravina refraktaarsete partsiaalsete hoogudega tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientidel. Uuringus defineeriti partsiaalseid hooge kui kõiki elektroentsefalogrammi (EEG) alusel kinnitatud sensoorseid või motoorseid hoogusid, mille puhul varasemalt ei olnud EEGs registreeritud generaliseerunud algust. Patsiente raviti enne uuringusse võtmist kaasuvalt 1...3 epilepsiavastase ravimi stabiilse annusega. Uuring koosnes kolmest faasist: 8 nädalat kestnud algne jälgimisfaas, 18 nädalat kestnud topeltpime platseebokontrolliga põhivafaas (koosnes annuse tiitrimise ja säilitusravi perioodidest), 48-nädalane pikendusfaas, kus kõik patsiendid said Votubiat, ja alla 48-nädalane pikendusfaasi jätk, kus kõik patsiendid said Votubiat.

Uuringus oli kaks erinevat esmast tulemusnäitajat: 1) ravivastuse määr, mis oli määratletud kui vähemalt 50%-line partsiaalsete hoogude sageduse vähenemine võrreldes algsega põhifaasi säilitusravi perioodis ja 2) partsiaalsete hoogude sageduse protsentuaalne vähenemine põhifaasi säilitusravi perioodis võrreldes algsega.

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid hoovaba seisund, patsientide osakaal >25%-lise hoogude sageduse vähenemisega võrreldes algsega, hoogude sageduse vähenemise jaotus võrreldes algsega ($\leq -25\%$, $> -25\%$ kuni $< 25\%$; $\geq 25\%$ kuni $< 50\%$; $\geq 50\%$ kuni $< 75\%$; $\geq 75\%$ kuni $< 100\%$; 100%), hoogude sageduse ja üldise elukvaliteedi pikaajaline hinnang.

Kokku 366 patsienti randomiseeriti vahekorras 1:1,09:1 saama Votubiat (n=117) väikese minimaalse kontsentratsiooni (LT) vahemikus (3...7 ng/ml), Votubiat (n=130) suure minimaalse kontsentratsiooni (HT) vahemikus (9...15 ng/ml) või platseebot (n=119). Üldpopulatsiooni vanuse mediaan oli 10,1 aastat (vahemik: 2,2...56,3; 28,4% <6 aasta, 30,9% 6 kuni <12 aastat, 22,4% 12 kuni <18 aastat ja 18,3% >18 aastat). Põhifaasis oli kõigis kolmes rühmas ravi kestuse mediaan 18 nädalat, arvestades nii põhifaasi kui pikendusfaasi, oli ravi kestuse mediaan 90 nädalat (21 kuud).

Uuringu alguses oli 19,4%-l patsientidest fokaalsed hood ilma teadvuse häireta (sensoorsed ilmingud eelnevalt kinnitatud EEGga või motoorsed ilmingud), 45,1%-l olid fokaalsed motoorsed hood (nt fokaalsed motoorsed hood, millega kaasnesid teadvusehäire ja/või sekundaarselt generaliseerunud hood) teadvuse häirega (peamiselt mittemotoorsed), 69,1%-l olid fokaalsed motoorsed hood ja 1,6%-l generaliseerunud algusega hood (eelnevalt kinnitatud EEG-ga). Algne hoogude sageduse mediaan ravirühmades oli 35, 38 ja 42 hoogu 28 päeva kohta vastavalt Votubia LT, Votubia HT ja platseeborühmas. Enamikul patsientidest (67%) oli ebaõnnestunud ravi 5 või enama epilepsiavastase ravimiga enne uuringut ning uuringu jooksul võtsid 41,0% ja 47,8% patsientidest vastavalt 2 ja ≥ 3 epilepsiavastast ravimit. Algsed andmed viitasid kergele kuni mõõdukale vaimsele alaarengule 6...18-aastastel patsientidel (skoorid 60...70 adaptatiivse käitumise ühendskooris ning kommunikatsiooni, igapäevaste oskuste ja sotsialiseerumise domeeni skoorides).

Efektiivsuse esmased tulemusnäitajad on koondatud tabelis 5.

Tabel 5 **EXIST-3 - Hoogude sageduse ravivastuse määr (esmane tulemusnäitaja)**

Statistiline parameeter	Votubia		Platseebo
	LT sihtväärtus	HT sihtväärtus	
	3...7 ng/ml N=117	9...15 ng/ml N=130	N=119
Ravivastusega – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Ravivastuse määr 95% CI ^a	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Šansside suhe (võrreldes platseeboga)^b	2,21	3,93	
95% CI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-väärtus (võrreldes platseeboga) ^c	0,008	<0,001	
Statistiliselt oluline Bonferroni-Holmi protseduuri alusel ^d	Jah	Jah	
Ravivastuseta – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a Täpne 95% CI saadi Clopperi-Pearsoni meetodi kasutamisel.

^b Šansside suhe ja selle 95% CI saadi, kasutades logistilist regressiooni stratifitseerituna vanuse alarühmadega. Šansside suhe > 1 eelistab everoliimuse rühma.

^c p-väärtused arvutati Cochran-Manteli-Haenszeli testist stratifitseerituna vanuse alarühmadega.

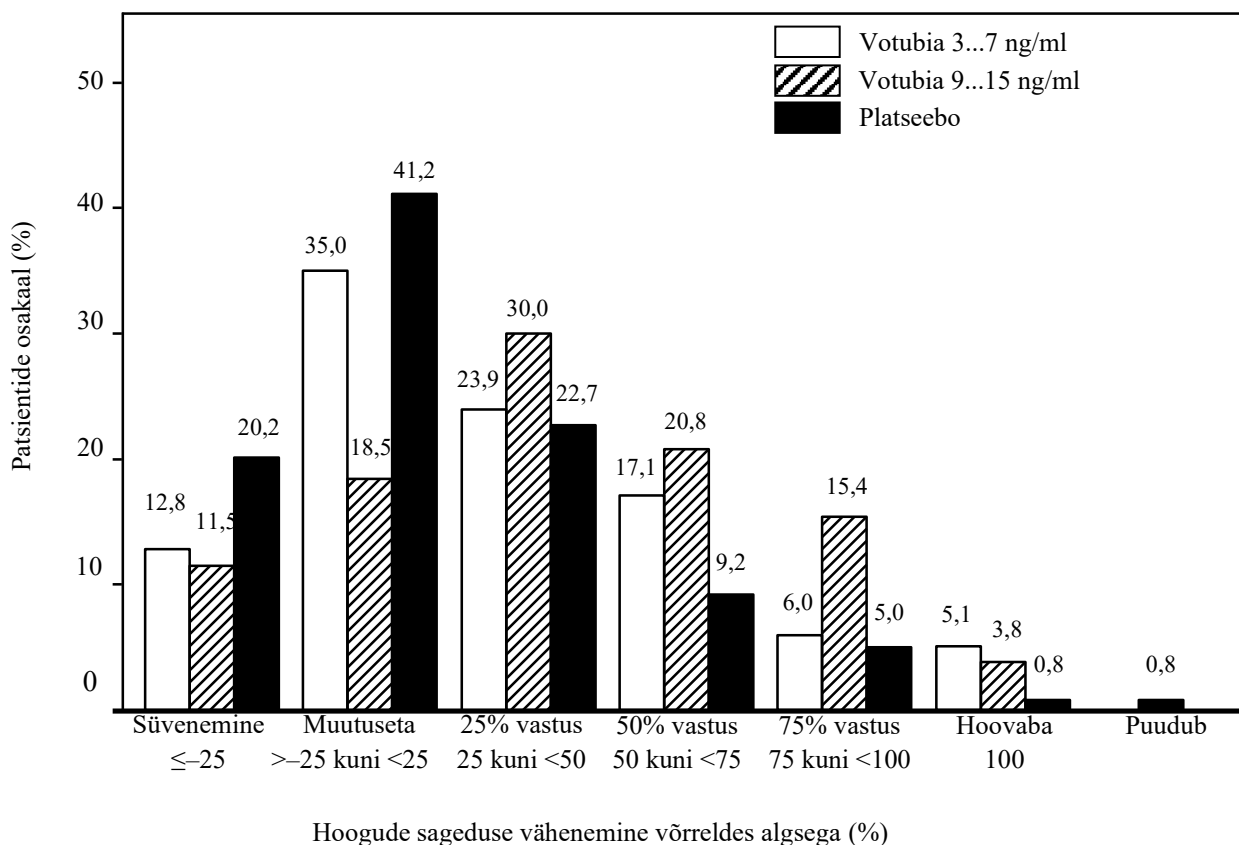
^d Katseviisiliste vigade sagedus 2,5%, ühepoolne.

Stabiilsed tulemused saadi ka täiendavast analüüsist, milles hinnati hoogude sageduse protsentuaalse vähenemise mediaani (teine esmane tulemusnäitaja) võrreldes esialgsega: 29,3% (95% CI: 18,8; 41,9) Votubia LT rühmas, 39,6% (95% CI: 35,0; 48,7) Votubia HT rühmas ja 14,9% (95% CI: 0,1; 21,7) platseeborühmas. Ravi paremuse hindamisel võrreldes platseeboga olid p-väärtused 0,003 (LT) ning <0,001 (HT).

Hoovaba seisundi sagedus (patsientide osakaal, kes saavutasid uuringu põhifaasis säilitusravi ajal hoovaba seisundi) oli 5,1% (95% CI: 1,9; 10,8) ja 3,8% (95% CI: 1,3; 8,7) vastavalt Votubia LT ning HT rühmas võrreldes 0,8% (95% CI: 0,0; 4,6) patsientidega platseeborühmas.

Ravivastusega patsientide suurem osakaal oli täheldatav kõigis ravivastuse kategooriates Votubia LT ja HT rühmas võrreldes platseeboga (joonis 1). Lisaks esines platseeborühma patsientidel hoogude süvenemist ligikaudu kaks korda rohkem võrreldes Votubia LT ja HT rühmaga.

Joonis 1 **EXIST-3 - Hoogude sageduse vähenemise jaotus võrreldes algsega**



Homogeenset ja järjepidevat everoliimuse toimet täheldati kõigis alarühmades, milles hinnati esmast efektiivsuse tulemusnäitajat: vanuse kategooriad (tabel 6), sugu, rass ja etnilisus, hoogude tüübid, hoogude sagedus uuringu alguses, kaasuvate epilepsiaavastaste ravimite arv ja nimi ning tuberoosse skleroosi kompleksi tunnused (angiomüolipoom, subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, kortikaalsete kõbruksede staatus). Uuritud ei ole everoliimuse toimet imikute/epileptilistele spasimidele või Lennox-Gastaut sündroomiga seotud hoogudele ning kindlaks ei ole tehtud toimet generaliseerunud algusega hoogudele ega patsientidele, kellel ei esine kortikaalseid kõbruksi.

Tabel 6 **EXIST-3 - Hoogude sageduse ravivastuse määr vanuse alusel**

Vanuse kategooria	Votubia		Platseebo
	LT sihtväärtus 3...7 ng/ml N=117	HT sihtväärtus 9...15 ng/ml N=130	
<6 aasta	n=33	n=37	n=34
Ravivastuse määr (95% CI) ^a	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
6 kuni <12 aastat	n=37	n=39	n=37
Ravivastuse määr (95% CI) ^a	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
12 kuni <18 aastat	n=26	n=31	n=25
Ravivastuse määr (95% CI) ^a	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
≥ 18 aastat	n=21	n=23	n=23
Ravivastuse määr (95% CI) ^a	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

^a Täpne 95% CI saadi Clopperi-Pearsoni meetodi kasutamisel.

^b Efektiivsuse andmed eakate kohta puuduvad

Põhifaasi lõpus säilis 2 kuni <11-aastaste patsientide üldine elukvaliteet (mõõdetuna lapseea epilepsia elukvaliteedi küsimustiku [*Quality Of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire*, QOLCE] üldskooriga, hinnates keskmist muutust võrreldes algväärtusega) nii mõlemas Votubia ravirühmas kui ka platseeborühmas.

Hoogude esinemissageduse vähenemine püsis kogu hindamisperioodi vältel, ligikaudu 2 aastat. Sensitiivsus analüüsi põhjal, mis liigitab enneaegselt ravi katkestanud patsiendid ravivastuse patsientideks, olid ravivastuse määrad 38,4% (95% CI: 33,4; 43,7) ja 44,4% (95% CI: 38,2; 50,7) vastavalt pärast 1- ja 2-aastast kokkupuudet everoliimusega.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientide III faasi uuring

Votubiat platseeboga võrdlev randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline III faasi uuring EXIST-1 (CRAD001M2301) viidi läbi subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidega sõltumata nende vanusest. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas Votubiat või võrdlevalt platseebot. Uuringusse kaasamiseks oli vajalik vähemalt ühe $\geq 1,0$ cm pikima läbimõõduga subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kolde olemasolu MRI uuringul (vastavalt kohaliku radioloogi hinnangule). Lisaks oli uuringusse kaasamiseks vajalik subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi tõendatud kasv järjestikustel radioloogilistel uuringutel, ≥ 1 cm pikima läbimõõduga uue subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kolde olemasolu või hüdroksefaalia teke või süvenemine.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks oli subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastuse määr hinnatuna sõltumatu juhtiva radioloogi poolt. Analüüsitulemused stratifitseeriti vastavalt ensüümi indutseerivate epilepsiaavastaste ravimite kasutamisele randomiseerimisel (jah/ei).

Tähtsaimateks teisteks tulemusnäitajateks olid testimise tähtsuse järjekorras kõigi krampihoogude sageduse absoluutne muutus 24-tunni EEG-s alates ravieelsest kuni 24. nädalani, ajavahemik subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumiseni ja nahakollete ravivastuse määr.

Kokku randomiseeriti 117 patsienti – 78 Votubia- ja 39 platseeborühma. Kaks ravirühma olid üldiselt hästi tasakaalus demograafiliste ja haiguse ravieelseste karakteristikute ning varem subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi vastu saadud ravi poolest. Üldpopulatsioonis 57,3% olid meessoost ja 93,2% olid europiidid. Vanuse mediaan üldpopulatsioonis oli 9,5 aastat (Votubiarühmas vahemik: 1,0 kuni 23,9; platseeborühmas vahemik: 0,8 kuni 26,6 aastat), 69,2% patsientidest olid kaasamise ajal 3- kuni 18-aastased ja 17,1% olid kaasamise ajal alla 3-aastased.

Kaasatud patsientidest 79,5%-l oli mõlemapoolne subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, 42,7%-l oli ≥ 2 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi sihtkollet, 25,6% juhtudel oli tegu inferioorse kasvuga, 9,4%-l olid sügava parenhümaalse invasiooni tunnused, 6,8%-l olid radioloogiliselt hüdroksefaalia tunnused ja 6,8% patsientidest olid eelnevalt saanud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga seotud kirurgilist ravi. 94,0%-l patsientidest olid uuringueelselt nahakolded ja 37,6%-l olid sihtmärgiks neerude angiomüolipoomi kolded (vähemalt üks angiomüolipoom pikima diameetriga ≥ 1 cm).

Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli 9,6 kuud (vahemik: 5,5 kuni 18,1) Votubiat saanud patsientide hulgas ja 8,3 kuud (vahemik: 3,2 kuni 18,3) platseebot saanud patsientide hulgas.

Tulemused näitasid, et Votubia oli esmase tulemusnäitaja – subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi parima üldise ravivastuse – osas parem kui platseebo ($p < 0,0001$). Ravivastuste määrad olid Votubia rühmas 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) ja platseeborühmas 0% (95% CI: 0,0; 9,0) (tabel 7). Lisaks vähenes vatsakeste maht kõigil 8-l Votubia rühma patsiendil, kellel uuringueelselt olid hüdroksefaalia radioloogilised tunnused.

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumisel ning olles kindlaks teinud, et everoliimus on platseebost efektiivsem, lubati algselt platseeboravi saanud patsiendid üle viia everoliimusravile. Kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe everoliimuse annuse, jälgiti kuni ravi katkestamiseni või uuringu lõpuni. Lõppanalüüsi ajaks oli sellistel patsientidel ravimiga kokkupuute mediaankestus 204,9 nädalat (vahemik: 8,1 kuni 253,7). Parim subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi üldise ravivastuse määr tõusis lõppanalüüsi ajaks 57,7%-ni (95% CI: 47,9; 67,0).

Kogu uuringu vältel ei olnud vaja kirurgilist sekkumist ühegi subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi patsiendi puhul.

Tabel 7 **EXIST-1 - subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastus**

	Esmane analüüs ³			Lõppanalüüs ⁴
	Votubia	Platseebo	p-väärtus	Votubia
	N=78	N=39		N=111
Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastus ^{1,2} – (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi parim üldine ravivastus – (%)				
Ravivastus	34,6	0		57,7
Stabiilne haigus	62,8	92,3		39,6
Progresseerumine	0	7,7		0
Ei ole hinnatav	2,6	0		2,7

¹ Vastavalt sõltumatu juhtiva radioloogi hinnangule

² Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi ravivastused kinnitati korduvate ülesvõtetega. Ravivastus oli määratletud kui: subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu summaarne vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes uuringueelsega ja subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mittesihthollete ilmse suurenemise puudumine ja uute pikima diameetriga $\geq 1,0$ cm subependümaalsete hiidrakuliste astrotsütoomide puudumine ja hüdrotsfaalia tekke või süvenemise puudumine

³ Topeltpimendatud perioodi esmane analüüs

⁴ Lõppanalüüs, kuhu kaasati patsiendid, kes läksid platseeburüümast ravirühma üle; everoliimusega kokkupuute mediaankestus 204,9 nädalat

Esmases analüüsis täheldati kõigis hinnatud alarühmades (st ensüümi indutseerivate epilepsiaavastaste ravimite kasutajad või mittekasutajad, sugu ja vanus) sarnaseid ravitoimeid.

Topeltpimendatud perioodil oli subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemine Votubia puhul täheldatav esimese 12 ravinädala jooksul: 29,7% (22/74) patsientidest saavutas $\geq 50\%$ mahu vähenemise ning 73,0% (57/74) patsientidest $\geq 30\%$ mahu vähenemise. Püsiv vähenemine oli täheldatav 24. nädalal: 41,9% (31/74) patsientidest saavutas $\geq 50\%$ mahu vähenemise ning 78,4% patsientidest $\geq 30\%$ subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemise.

Uuringus everoliimusravi saanud patsiendid (N=111), sealhulgas platseeboravilt üle läinud patsiendid, säilitasid ravivastuse ka hilisematel ajahetkedel ning alates juba 12-nädalasest everoliimusravist. 96. nädalaks pärast everoliimusravi alustamist saavutasid vähemalt 50% subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemise 45,9% (45/98) patsientidest ning 192. nädalaks 62,1% (41/66) patsientidest. Sarnaselt esines vähemalt 30% subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu vähenemine 71,4% (70/98) ja 77,3% (51/66) patsientidest vastavalt 96. nädalal ja 192. nädalal pärast everoliimusravi alustamist.

Esimese tähtsaima teisese tulemusnäitaja – krampihoogude esinemissageduse muutus – analüüs ei andnud tulemusi ja seetõttu ei saanud ametlikult statistiliselt oluliseks lugeda kahe järgmise teisese tulemusnäitaja (aeg subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumiseni ja nahakollete ravivastuse määr) puhul täheldatud positiivseid tulemusi.

Juhtiva radioloogi hinnangul mediaanaega subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi progresseerumiseni ei saavutatud kummaski ravirühmas. Progresseerumist täheldati ainult platseeborühmas (15,4%; $p=0,0002$). Hinnanguline progressioonivaba elulemus 6. kuul Votubiarühmas oli 100% ja platseeborühmas 85,7%. Nii everoliimuse rühma randomiseeritud kui platseeborühmast üle tulnud patsientidel säilis ka pikaajalisel jälgmisel kestev ravivastus.

Esmase analüüsi mistahes ajahetkel ilmnis Votubiat saanutel nahakollete ravivastuses kliiniliselt oluline paranemine ($p=0,0004$), ravivastuse määrad oli Votubiarühmas 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) ja platseeborühmas 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8). Lõppanalüüsis oli nahakollete ravivastuse määr tõusnud 58,1%-ni (95% CI: 48,1; 67,7).

Tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientide II faasi uuring

Votubia ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel teostati prospektiivne avatud ühe rühmaga II faasi uuring (CRAD001C2485). Uuringusse kaasati patsiendid, kelle subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kasv oli tõendatud järjestikuste radioloogiliste uuringutega.

Esmane tulemusnäitaja oli põhiuuringu kuuekuulise ravietaapi jooksul esinenud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutus, mida hinnati sõltumatu keskse radioloogilise ülevaatuse teel. Pärast põhiuuringu ravietaapi võidi patsiendid üle viia järeluuringu etappi, kus subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahtu hinnati iga kuue kuu tagant.

Kokku raviti Votubiaga 28 patsienti, kelle keskmine vanus oli 11 aastat (vahemikus 3...34), kellest 61% olid meessoost ja 86% valge rassi esindajad. 13 patsiendil (46%) esines väiksem sekundaarne subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom, sealhulgas 12 kontralateraalses vatsakeses.

Primaarse subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi maht vähenes kuue kuuga võrreldes algtaasemega ($p<0,001$ [vt tabel 8]). Ühelgi patsiendil ei tekkinud uusi kasvajakoldeid, ei esinenud hüdrosefaalia ägenemist ega koljusisese rõhu suurenemist ja ükski patsient ei vajanud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi kirurgilist resektsiooni ega muud ravi.

Tabel 8 Primaarse subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutus ajas

Subependümaa Ise hiidrakulise astrotsütoomi maht (cm ³)	Sõltumatu keskne ülevaade						
	Algtase n=28	6 kuud n=27	12 kuud n=26	24 kuud n=24	36 kuud n=23	48 kuud n=24	60 kuud n=23
Primaarne kasvaja maht							
Keskmine	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standardhälve)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Mediaan	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Vahemik	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
Vähene mine algtasemega võrreldes							
Keskmine		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standardhälve)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Mediaan		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Vahemik		0,06... 6,25	0,02... 6,05	-0,55... 9,60	0,15... 7,71	0,00... 10,96	-0,74... 9,84
Vähene mise osakaal algtasemega võrreldes, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Muutuseta		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Suureneb		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Esmase analüüsi stabiilsust ja järjepidevust tõestasid järgmised näitajad:

- primaarse subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu muutus, mis põhines kohaliku uurija hinnangul, mille kohaselt vähenes kasvaja maht ≥30% ja ≥50% vastavalt 75,0% ja 39,3% patsientidest;
- subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi üldmahu muutus, mis põhines sõltumatul kesksel ülevaatusel ($p<0,001$) või kohaliku uurija hinnangul ($p<0,001$).

Üks patsient vastas uuringuplaanis kirjeldatud raviedukuse kriteeriumitele (subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi mahu >75% vähenemine) ja uuringuravimi manustamine talle lõpetati ajutiselt; siiski ilmnis 4,5 kuu hindamisel subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi tagasikasvamine, mistõttu alustati uuesti raviga.

Pikaajaline jätku-uuring kuni kestuseni mediaanväärtusega 67,8 kuud (vahemik 4,7 kuni 83,2) näitas kehtvat efektiivsust.

Täiendavad uuringud

Votubiat võtvatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Turuletulekujärgses ühe uuringuharuga uuringus kasutasid postmenopausis rinnavähiga naised ($n=92$) paikse ravina deksametasooni 0,5 mg/5 ml alkoholivaba suuvett 4 korda ööpäevas Afinitori (everoliimus, 10 mg ööpäevas) ja eksemestaani (25 mg/ööpäevas) esimese 8 ravinädala jooksul, et vähendada stomatiidi esinemissagedust ja raskusastet. ≥2. raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 2,4% ($n=2/85$ hinnatud patsiendist), mis on väiksem kui varasemates raporteerimisandmetes. 1. raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 18,8% ($n=16/85$) ning 3. või 4. raskusastme stomatiidist ei teatatud. Selle uuringu üldine ohutusprofiil oli vastavuses onkoloogias ja tuberoosse skleroosi kompleksi korral kasutatava everoliimuse ohutusprofiiliga, ainus erinevus oli vähesel määral suurenenud suupiirkonna kandidaasi esinemissagedus, millest teatati 2,2% ($n=2/92$) patsientidest.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Votubiaga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta angiomüolipoomi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Müügiloa hoidja on lõpetanud Votubia pediaatriliste uuringute programmi tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevate refraktaarsete krampihoogude korral. Ravimi omaduste kokkuvõtet on ajakohastatud vastavalt Votubiaga läbi viidud uuringute tulemustele lastel (vt lõik 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel saabub everoliimuse maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) keskmiselt ühe tunni jooksul pärast 5 ja 10 mg everoliimuse manustamist iga päev tühja kõhuga või kerge rasvavaba einega. $C_{\max}$ on 5 ja 10 mg puhul annusega proportsionaalne. Everoliimus on Pgp substraat ja mõõdukas inhibiitor.

Toidu toime

Tervetel isikutel vähendas suure rasvasisaldusega toit 10 mg Votubia tablettide süsteemset toimet (AUC järgi) 22% ja maksimaalset kontsentratsiooni veres $C_{\max}$ 54%. Väheste rasvasisaldusega toidud vähendasid AUC 32% ja $C_{\max}$ 42%.

Tervetel isikutel, kes võtsid üksikannusena 9 mg (3 x 3 mg) Votubia disperseeruvaid tablette suspensioonina, vähendas suure rasvasisaldusega toit AUC väärtust 11,7% ja maksimaalset kontsentratsiooni veres $C_{\max}$ 59,8%. Väheste rasvasisaldusega toidud vähendasid AUC 29,5% ja $C_{\max}$ 50,2%.

Kuid toit ei mõjutanud imendumisjärgse faasi kontsentratsiooni sõltuvust ajast 24 tunni jooksul pärast kummagi ravimvormi annustamist.

Suhteline biosaadavus/bioekviavlentsus

Suhtelise biosaadavuse uuringus oli suspensioonina vees manustatud 5 x 1 mg everoliimuse $AUC_{0-\infty}$ võrdne 5 x 1 mg everoliimuse tervete tablettide manustamise sama näitajaga ja 5 x 1 mg everoliimuse tablettide $C_{\max}$ oli suspensioonis manustamise korral 72% 5 x 1 mg tervete everoliimuse tablettide samast näitajast.

Bioekviavlentsuse uuringus oli suspensioonina vees manustatud 5 mg everoliimuse disperseeruva tableti $AUC_{0-\infty}$ võrdne 5 x 1 mg everoliimuse tervete tablettide manustamise sama näitajaga ja suspensioonina manustatavate 5 mg disperseeruvate tablettide $C_{\max}$ oli 64% 5 x 1 mg tervete everoliimuse tablettide samast näitajast.

Jaotumine

Everoliimuse vere-plasma suhe, mis on vahemikus 5...5000 ng/ml kontsentratsioonist sõltuv, on 17...73%. Ligikaudu 20% everoliimuse kontsentratsioonist täisveres piirdub plasmaga vähihaigetel, kes saavad Votubia annuses 10 mg ööpäevas. Nii tervetel isikutel kui ka mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel on plasmavalkudega seonduvus ligikaudu 74%. Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel oli V_d tsentraalses kompartmendis 191 l ja perifeerses kompartmendis 517 l.

Rottidel tehtud mittekliinilised uuringud viitavad, et:

- Everoliimus omastatakse ajus kiirelt, millele järgneb aeglane väljavool.
- [3H]everoliimuse radioaktiivne metaboliit ei läbi oluliselt hematoentsefaalbarjääri.
- Everoliimuse tungimine ajju on annusest sõltuv, mis vastab aju kapillaaride epiteelirakkude väljavoolupumpade küllastumise hüpoteesile.

- PgP inhibiitori, tsüklosporiiniga, koosmanustamine suurendab everoliimuse ekspositsiooni ajukoos, mis vastab PgP inhibitsioonile hematoentsefaalbarjääris.

Puuduvad kliinilised andmed everoliimuse jaotumise kohta inimese ajus. Mittekliinilised uuringud rottidel näitavad ajus jaotumist nii intravenoosse kui ka suukaudse manustamise korral.

Biotransformatsioon

Everoliimus on CYP3A4 ja PgP substraat. Pärast suukaudset manustamist on peamiseks inimese veres ringlevaks komponendiks everoliimus. Inimese veres on leitud kuus peamist everoliimuse metaboliiti, sealhulgas kolm monohüdroksüülitud metaboliiti, kaks hüdrolüütiliselt avatud tsükliga ühendit ja everoliimuse fosfatidüülkoliini konjugaat. Need metaboliidid tehti kindlaks ka toksilisuse uuringutes kasutatud loomaliikidel ja need ühendid olid ligikaudu 100 korda väiksema aktiivsusega kui everoliimus. Seega peetakse everoliimust peamiseks üldise farmakoloogilise aktiivsuse tagajaks.

Eritumine

Pärast 10 mg ööpäevase annuse manustamist oli everoliimuse keskmine CL/F (fekaalne kliirens) kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel 24,5 l/h. Everoliimuse keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi.

Eritumise eriuuringuid vähipatsientidel teostatud ei ole; kuid olemas on andmed transplantatsioonipatsientidel läbi viidud uuringutest. Pärast radiomärgistusega everoliimuse ühe annuse manustamist koos tsüklosporiiniga tuvastati 80% radioaktiivsusest roojas ja 5% eritus uriiniga. Lähtravimit uriinis ega roojas ei leitud.

Püsiseisundi farmakokineetika

Pärast everoliimuse manustamist kaugelearenenud tuumoritega patsientidele oli püsiseisundi $AUC_{0-\tau}$ 5...10 mg päevase annuse korral annusega proportsionaalne. Püsiseisund saabus 2 nädala jooksul. C_{max} on annusega proportsionaalne vahemikus 5...10 mg. t_{max} saabub 1...2 tundi pärast annuse manustamist. $AUC_{0-\tau}$ ja annuse-eelse baaskontsentratsiooni vahel esines püsiseisundis oluline korrelatsioon.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Votubia ohutust, talutavust ja farmakokineetikat hinnati kahes suukaudselt manustatava Votubia tableti üksikannusega uuringus 8 ja 34 maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud patsiendil võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Esimeses uuringus oli mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) 8 patsiendi keskmine everoliimuse AUC kahekordne võrreldes 8 normaalse maksafunktsiooniga patsiendiga.

Teises uuringus erineva maksafunktsiooni kahjustusega 34 patsiendil esines võrreldes normaalsete patsientidega kerge (Child-Pugh klass A), mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel ekspositsiooni suurenemine (nt AUC_{0-inf}) vastavalt 1,6-kordne, 3,3-kordne ja 3,6-kordne.

Mitme annuse farmakokineetika simulatsioonid toetavad annustamissoovitusi maksakahjustusega patsientidele vastavalt nende Child-Pugh staatusele.

Nende kahe uuringu tulemustest lähtuvalt on maksakahjustusega patsientidel soovitatav annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

170 kaugelearenenud tuumoriga patsiendi populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei tuvastatud kreatiini kliirensi (25...178 ml/min) olulist mõju everoliimuse CL/F-ile. Siirdamisjärgne

neerukahjustus (kreatiniini kliirens vahemikus 11...107 ml/min) ei mõjutanud everoliimuse farmakokineetikat transplantatsioonipatsientidel.

Lapsed

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel oli everoliimuse C_{min} annusevahemikus 1,35 mg/m² kuni 14,4 mg/m² ligikaudu annusest sõltuv.

Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidel oli C_{min} geomeetrilise keskmise väärtused normaliseerituna mg/m² annusele <10-aastastel ja 10...18-aastastel vastavalt 54% ja 40% madalamad kui uuritud täiskasvanutel (>18-aastased), mis viitab nooremate patsientide puhul everoliimuse suuremale kliirensile. <3 aastaste patsientide (n=13) piiratud andmed näitavad, et kehapindala (*Body Surface Area* – BSA) normaliseeritud kliirens on ligikaudu kaks korda kõrgem väiksema kehapindalaga patsientidel (BSA kohta 0,556 m²) kui täiskasvanutel. Seega eeldatakse, et püsiseisund saavutatakse varem <3 aastastel patsientidel (annustamissoovitused vt lõik 4.2).

Everoliimuse farmakokineetikat ei ole uuritud alla 1-aastastel lastel. Siiski on teatatud, et sünnihetkel on CYP3A4 aktiivsus madal ning see suureneb esimese eluaasta jooksul, mis võib selles patsiendirühmas mõjutada kliirensit.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, kuhu kaasati 111 subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsienti vanuses 1,0 kuni 27,4 aastat (sealhulgas 18 patsienti vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat, kelle kehapindala oli 0,42 m² kuni 0,74 m²), näitas, et kehapindalale normaliseeritud kliirens on noorematel patsientidel üldiselt suurem. Populatsiooni farmakokineetilised simulatsioonid näitasid, et saavutamaks alla 3-aastastel lastel C_{min} 5 kuni 15 ng/ml, peab algannus olema 7 mg/m². Seetõttu on suurem algannus, 7 mg/m², soovitatav subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientidele vanuses alates 1 aasta kuni vähem kui 3 aastat (vt lõik 4.2).

Votubia dispergeeruvaid tablette kasutanud tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete hoogudega patsientide hulgas täheldati noorematel patsientidel annuse järgi normaliseeritud (mg/m²) C_{min} madalamaid väärtusi. Annuse mg/m² järgi normaliseeritud C_{min} mediaanväärtused oli nooremates vanuserühmades madalamad, mis viitab everoliimuse suuremale kliirensile (vastavalt kehapindala normaliseeritud) nooremates vanuserühmas.

Votubia kontsentratsiooni uuriti 9 tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete hoogudega patsiendil vanuses 1...<2 aastat. Manustati annuseid 6 mg/m² kohta, mille tulemuseks olid minimaalsed kontsentratsioonid vahemikus 2 kuni 10 ng/ml (mediaan 5 ng/ml; kokku >50 mõõtmise). Andmed puuduvad tuberoosse skleroosi kompleksiga alla 1-aastaste laste kohta.

Eakad

Vähipatsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika hindamisel ei tuvastatud vanuse (27...85 aastat) olulist mõju everoliimuse suukaudsele kliirensile.

Rahvaskuuluvus

Sarnase maksatalitlusega jaapani rahvusest ja valgenahalistel vähipatsientidel on sarnane suukaudne kliirens (CL/F). Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on mustanahalistel transplantatsioonipatsientidel suukaudne kliirens (CL/F) keskmiselt 20% kõrgem.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised seosed

Tuberoosse skleroosi kompleksi ja refraktaarsete hoogudega patsientidel näitas hoogude vastuse tõenäosuse *versus* vanuse alarühmadega stratifitseeritud aja suhtes normaliseeritud (TN)- C_{min} tingimuslik logistiline regressioonianalüüs, mis põhines põhifaasi uuringu CRAD001M2304 andmetele, et (TN)- C_{min} -i kahekordne suurenemine oli seotud hoogude vastuse šansside 2,172-kordse suurenemisega (95% CI: 1,339; 3,524) (TN)- C_{min} vahemikus 0,97 ng/ml kuni 16,40 ng/ml. Algne hoogude sagedus oli oluline tegur hoogude vastuses (šansside suhtega 0,978 [95% CI: 0,959; 0,998]). See tulemus on vastavuses lineaarse regressioonimudeli tulemustega, mis ennustasid absoluutse hoogude sageduse logaritmi põhifaasi säilitusravi perioodis ning näitasid, et TN- C_{min} -i kahekordse

suurenemise puhul esines statistiliselt oluline absoluutse hoogude sageduse 28%-line vähenemine (95% CI: 12%; 42%). Algne hoogude sagedus ja $TN-C_{min}$ olid mõlemad olulised tegurid ($\alpha=0,05$) absoluutse hoogude sageduse ennustamisel lineaarses regressioonimudelil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Everoliimuse mittekliinilisi ohutusomadusi uuriti hiirtel, rottidel, minisigadel, ahvidel ja küülikutel. Peamised sihtmärkorganid olid erinevate liikide isas- ja emassuguelundid (munandite tuubulite degeneratsioon, sperma hulga vähenemine munandimanustes ja emaka atroofia); rottide ja hiirte kopsud (alveolaarsete makrofaagide taseme tõus); kõhunääre (eksokriinsete rakkude degranulatsioon ja vakuolisatsioon vastavalt ahvidel ja minisigadel ning saarekete rakkude degeneratsioon ahvidel) ja ainult rottide silmad (lääts eesmise suturejoone hägusused). Väikseid muutusi neerudes täheldati rottidel (vanusega seotud lipofustsiini kogunemine tuubulite epiteelis, hüdronefroosi suurenemine) ja hiirtel (taustkahjustuste süvenemine). Ahvidel ja minisigadel toksilisust neerudele ei täheldatud.

Everoliimus näis avaldavat spontaanset tausthaigusi ägestavat toimet (krooniline müokardiit rottidel, plasma ja südame coxsackie viirusnakkus ahvidel, seedetrakti koktsiidinfestatsioon minisigadel, nahakahjustused hiirtel ja ahvidel). Kõnealuseid häireid täheldati üldjuhul pärast süsteemset ekspositsiooni terapeutiliste ja sellest suuremate annustega, välja arvatud rottidel täheldatud häired, mis esinesid terapeutilisest annusest madalamate koguste korral, kuna ravim jaotub nende kudedes suurel määral.

Rottidel teostatud isaste fertiilsusuuringus mõjutas 0,5 mg/kg ja sellest suuremad annused munandite morfoloogiat ning spermatooside liikuvus, arv ja plasma testosteroonitase vähenes 5 mg/kg manustamisel, mis jääb terapeutilise ekspositsiooni piiresse ja mis põhjustas isaste viljakuse langust. See protsess oli pöörduv.

Reproduktiooniuringutes ei avaldanud ravim mõju emaste viljakusele. Siiski sages implantatsioonieelne loote kaotus emastel rottidel, kes said $\geq 0,1$ mg/kg (ligikaudu 4% AUC_{0-24h} patsientidel, kes said päevas 10 mg annuse).

Everoliimus läbis platsentat ja oli lootele toksiline. Everoliimus avaldas terapeutilisest tasemest väiksemate annuste süsteemse ekspositsiooni korral roti embrüole / lootele toksilist toimet. See avaldus suremuses ja loote kaalu vähenemisena. 0,3 ja 0,9 mg/kg manustamisel suurenes skeletimuutuste ja väärarengute (nt sternumi lõhestumine) esinemissagedus. Küülikutel väljendus ilmne embrüotoksilisus hilise resorptsiooni sageduses.

Noortel rottidel teostatud toksilisuse uuringutes põhjustas süsteemne toksilisus kehakaalu aeglasemat suurenemist, väiksemat toitumist ja mõnede arenguetaappide hilisemat saabumist, kuid ravimi manustamise lõpetamisel taastus normaalne areng täielikult või osaliselt. Peale võimaliku erandi rottidele spetsiifilise silmaläätse leiu osas (mille suhtes noorloomad tundusid olevat vastuvõtlikumad), ilmnes, et noorte loomade tundlikkus everoliimuse kõrvaltoimete suhtes ei erine oluliselt täiskasvanud loomade omast. Noortel ahvidel teostatud toksilisuse uuringutes olulist toksilisust ei täheldatud.

Genotoksilisuse uuringutes, kus hinnati asjakohaseid genotoksilisuse tulemusnäitajaid, ei täheldatud klastogeenset ega mutageenset toimet. Everoliimuse kuni kaheaastane manustamine hiirtele ja rottidele ei näidanud onkogeenset toimet ka kõige suuremate annuste korral, mis olid vastavalt 4,3 ja 0,2 korda suuremad hinnangulisest kliinilise ekspositsiooni tasemest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Butüülhüdroksütolueen (E321)
Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Krospovidoon tüüp A
Mannitool
Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid

2 aastat.

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid

3 aastat.

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid

3 aastat.

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid

3 aastat.

Valmistatud suspensioon on stabiilne 30 minutit, kasutades suusüstalt või 60 minutit, kasutades väikest klaasi. Suspensiooni tuleb manustada otsekohe pärast valmistamist. Kui valmistatud suspensiooni ei manustata 30 minuti jooksul, kasutades suusüstalt või 60 minuti jooksul, kasutades väikest klaasi, tuleb see ära visata ning uus suspensioon valmistada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/polüamiid/alumiinium/PVC perforatsiooniga üksikannuseline blister sisaldab 10 x 1 dispergeeruvat tabletti.

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid

Pakendid sisaldavad 30 x 1 dispergeeruvat tabletti.

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid

Pakendid sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 dispergeeruvat tabletti.

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid

Pakendid sisaldavad 30 x 1 või 100 x 1 dispergeeruvat tabletti.

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid

Pakendid sisaldavad 30 x 1 või 100 x 1 dispergeeruvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Juhised kasutamiseks ja käsitlemiseks

Suusüstla kasutamine

Votubia dispergeeruvate tablettide ettenähtud annus panna 10 ml suusüstla sisse, mis on gradueeritud 1 ml vahedega. Mitte ületada Votubia dispergeeruvate tablettide koguannust 10 mg süstla kohta, kasutades maksimaalselt 5 dispergeeruvat tabletti. Kui on vaja kasutada suuremat annust või rohkem tablette, tuleb valmistada ette teine süstal. Dispergeeruvaid tablette mitte murda ega purustada. Tõmmata ligikaudu 5 ml vett ja 4 ml õhku süstlasse. Asetada täidetud süstal anumasse (süstlaots ülespoole) 3 minutiks kuni Votubia dispergeeruvad tabletid on muutunud suspensiooniks. Vahetult enne manustamist tuleb süstalt 5 korda ettevaatlikult ümber pöörata. Pärast valmistatud suspensiooni manustamist tõmmata ligikaudu 5 ml vett ja 4 ml õhku samasse süstlasse ning keerutada süstlasisu, et suspendeerida alles jäänud osakesed. Manustada kogu süstla sisu.

Väikese klaasi kasutamine

Votubia dispergeeruvate tablettide ettenähtud annus tuleb panna väiksesse klaasi (maksimaalne suurus 100 ml), mis sisaldab ligikaudu 25 ml vett. Mitte ületada Votubia dispergeeruvate tablettide koguannust 10 mg klaasi kohta, kasutades maksimaalselt 5 dispergeeruvat tabletti. Kui on vaja kasutada suuremat annust või rohkem tablette, tuleb valmistada ette teine klaas. Dispergeeruvaid tablette mitte murda ega purustada. Suspensiooni moodustumiseks lasta seista 3 minutit. Klaasi sisu tuleb segada ettevaatlikult lusikaga ja siis kohe manustada. Pärast valmistatud suspensiooni manustamist lisada klaasi 25 ml vett ja segada sama lusikaga, et suspendeerida veel alles jäänud osakesed. Manustada kogu klaasi sisu.

Täielikud ja illustreeritud juhised kasutamiseks on pakendi infolehe lõpus „Kasutusjuhendis“.

Oluline teave hooldajatele

Everoliimuse imendumise määr paigal kokkupuutel on teadmata. Seetõttu soovitatakse hooldajatel vältida suspensiooniga kokkupuudet. Enne ja pärast suspensiooni valmistamist tuleb käsi hoolikalt pesta.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid

EU/1/11/710/014-015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02. september 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Votubia 2,5 mg tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

10 x 1 tabletti
30 x 1 tabletti
100 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Votubia 2,5 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 2,5 mg tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Votubia 5 mg tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

30 x 1 tabletti
100 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/710/004

30 x 1 tabletti

EU/1/11/710/005

100 x 1 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Votubia 5 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 5 mg tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Votubia 10 mg tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

10 x 1 tabletti
30 x 1 tabletti
100 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Votubia 10 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 10 mg tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 1 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Dispergeeruv tablett

30 x 1 dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne kasutamist tuleb tabletid vees dispergeerida.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/710/016

30 x 1 disperseeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Votubia 1 mg disperseeruvad tabletid, lühend [disp. tab.] aktsepteeritud, kui vajalik tehnilistel põhjustel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 1 mg disperseeruvad tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 2 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Dispergeeruv tablett

10 x 1 dispergeeruvat tabletti
30 x 1 dispergeeruvat tabletti
100 x 1 dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne kasutamist tuleb tabletid vees dispergeerida.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/710/009	10 x 1 dispergeeruvat tabletti
EU/1/11/710/010	30 x 1 dispergeeruvat tabletti
EU/1/11/710/011	100 x 1 dispergeeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid, lühend [disp. tab.] aktsepteeritud, kui vajalik tehnilistel põhjustel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 2 mg disperseeruvad tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 3 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Dispergeeruv tablett

30 x 1 dispergeeruvat tabletti
100 x 1 dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne kasutamist tuleb tabletid vees dispergeerida.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/710/012	30 x 1 dispergeeruvat tabletti
EU/1/11/710/013	100 x 1 dispergeeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid, lühend [disp. tab.] aktsepteeritud, kui vajalik tehnilistel põhjustel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 3 mg disperseeruvad tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid
everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Dispergeeruv tablett

30 x 1 dispergeeruvat tabletti
100 x 1 dispergeeruvat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne kasutamist tuleb tabletid vees dispergeerida.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/710/014	30 x 1 dispergeeruvat tabletti
EU/1/11/710/015	100 x 1 dispergeeruvat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid, lühend [disp. tab.] aktsepteeritud, kui vajalik tehnilistel põhjustel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR - INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votubia 5 mg disperseeruvad tabletid
everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Votubia 2,5 mg tabletid
Votubia 5 mg tabletid
Votubia 10 mg tabletid
everoliimus (*everolimusum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstile või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes sisukord

1. Mis ravim on **Votubia** ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne **Votubia** võtmist
3. Kuidas **Votubiat** võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas **Votubiat** säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on **Votubia** ja milleks seda kasutatakse

Votubia on vähivastane ravim, mis takistab teatud rakkude kasvamist teie kehas. Ravim sisaldab toimeainena everoliimust, mis võib vähendada renaalseks angiomüolipoomiks kutsutavat neerukasvajad ja subependümaalseks hiidrakuliseks astrotsütoomiks kutsutavat ajukasvajad. Selliseid kasvajaid põhjustab geneetiline häire nimega tuberoosse skleroosi kompleks.

Votubia tablette kasutatakse:

- tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva neeru angiomüolipoomi raviks täiskasvanutel, kes ei vaja kohest opereerimist.
- tuberoosse skleroosi kompleksist tingitud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks täiskasvanutel ja lastel, keda ei saa opereerida.

2. Mida on vaja teada enne **Votubia** võtmist

Kui teil ravitakse tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevat neeru angiomüolipoomi, saab teile **Votubiat** välja kirjutada ainult arst, kellel on kogemusi tuberoosse skleroosi kompleksiga patsientide ravis.

Kui teil ravitakse tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasnevat subependümaalset hiidrakulist astrotsütoomi, saab **Votubiat** välja kirjutada ainult arst, kellel on kogemusi subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientide ravis ja kes saab teha vereanalüüse, millega mõõdetakse **Votubia** kogust teie veres.

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid, isegi kui need erinevad infolehes sisalduvast üldisest teabest. Kui teil on küsimusi **Votubia** või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, küsige oma arstilt.

Votubiat ei tohi võtta

- **kui olete** everoliimuse, sellega sarnaste ainete, nagu näiteks siroliimuse või temsiroliimuse suhtes, või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- Kui teil on varem esinenud allergiat, pidage nõu arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Votubia võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme maksaga või kui te olete varem põdenud ükskõik millist maksa kahjustavat haigust. Sellisel juhul võib arst pidada vajalikuks määrata teile teistsugune Votubia annus või lõpetada ravi, kas lühikeseks ajaks või lõplikult;
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase). Votubia võib põhjustada veresuhkru taseme tõusu ja suhkurtõve süvenemist. Selle tulemusena võib tekkida vajadus insuliini ja/või suukaudse diabeedivastase ravi järele. Rääkige oma arstile sellest, kui teil esineb ülemäärane janu või on suurenenud urineerimissagedus;
- kui teil tuleb end Votubia võtmise ajal vaktsineerida, sest vaktsiini efektiivsus võib olla väiksem. Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga laste ravimisel Votubiaga on tähtis eelnevalt arstiga nõu pidada lapsea vaktsineerimiskava osas;
- kui teil on kõrge kolesteroolitase. Votubia võib põhjustada kolesterooli ja/või teiste vereraskvete sisalduse suurenemist;
- kui teile on hiljuti tehtud suur operatsioon või kui teil on paranemata operatsioonihaav. Votubia võib suurendada haavaparanemise häirete riski;
- kui teil on mõni infektsioon. Enne ravi alustamist Votubiaga võib olla vajalik infektsiooni ravida;
- kui teil on varem olnud B-hepatiit, kuna see võib ravi jooksul Votubiaga uuesti tekkida (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teile tehakse või on tehtud kiiritusravi.

Votubia võib ka:

- põhjustada suu haavandeid;
- nõrgestada immuunsüsteemi. Seetõttu võib Votubia võtmise ajal esineda oht infektsiooni tekkeks. Kui teil esineb palavikku või teisi nakkuse tunnuseid, pöörduge oma arsti poole. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga nii täiskasvanutel kui lastel;
- mõjutada teie neerufunktsiooni. Seetõttu jälgib arst Votubia võtmise ajal teie neerufunktsiooni;
- põhjustada hingeldust, köha ja palavikku (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- põhjustada kiiritusravi tüsistusi. Osal patsientidest, kes kasutasid everoliimust kiiritusraviga samaaegselt või veidi hiljem, on ilmnunud rasked kiiritusravi tüsistused (nagu hingeldus, iiveldus, kõhulahtisus, nahalööve ja haavandumised suus, igemetel ja kurgus), sealhulgas surmaga lõppenud juhud. Lisaks on patsientidel, kes on varasemalt kiiritusravi saanud, teatatud niinimetatud kiirituskahjustuse taastekkest (mis hõlmab naha punetust või kopsupõletikku nendes kohtades kehal, kuhu varasemalt on kiiritusravi tehtud). Rääkige oma arstile, kui teile on plaanis teha kiiritusravi lähemas tulevikus või kui teile on varem tehtud kiiritusravi.

Nendest sümptomitest tuleb **teavitada oma arsti võimalikult kiiresti**.

Teilt võetakse enne ravi ja ravi ajal korrapäraselt vereproove. Nendest määratakse vererakkude (valgeliblede, punaliblede ja vereliistakute) arv teie organismis, et kontrollida, kas Votubia avaldab nendele rakkudele soovimatut toimet. Vereproove võetakse ka neerutalitluse (kreatiniini taseme, vere kusihahe sisalduse, uurea lämmastiku taseme veres või valgutase uriinis), maksatalitluse (transaminaaside taseme) ja veresuhkru taseme ning vere lipiidide taseme kontrollimiseks, kuna Votubia võib mõjutada ka neid näitajaid.

Kui te saate Votubiat tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks, tuleb korrapäraseid vereanalüüse teha selleks, et mõõta, kui palju Votubiat on teie veres. See aitab teie arstil otsustada, kui palju Votubiat te peate võtma.

Lapsed ja noorukid

Votubiat tohib kasutada tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga lastel ja noorukitel.

Votubiat ei tohi kasutada tuberoosse skleroosi kompleksiga lastel ja täiskasvanutel, kellel on neeru angiomüolipoom ja ei ole subependümaalset hiidrakulist astrotsütoomi kuna seda ei ole sellistel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Votubia

Votubia võib mõjutada teiste ravimite toimet. Kui te võtate Votubiaga samal ajal teisi ravimeid, võib teie arst pidada vajalikuks muuta Votubia või teiste ravimite annust.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad suurendada riski Votubia kõrvaltoimete tekkeks:

- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool või flukonasool ja teised seenevastased ravimid, mida kasutatakse seennakkuste raviks;
- klaritromütsiin, telitromütsiin või erütromütsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- ritonaviir ja teised ravimid, mida kasutatakse HIV-nakkuse/AIDSi raviks;
- verapamiil või diltiaseem, mida kasutatakse südamehaiguste või kõrgvererõhu raviks;
- dronedaroon, mida kasutatakse südamerütmi reguleerimiseks;
- tsüklosporiin, ravim, mida kasutatakse siirdatud elundite äratõuke vältimiseks;
- imatinibi, mida kasutatakse ebanormaalsete rakkude kasvu takistamiseks;
- angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid (nt ramipriil), mida kasutatakse kõrgvererõhu ja muude südame-veresoonkonnahäirete raviks;
- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Järgmised ravimid võivad vähendada Votubia toimet:

- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi (TB) raviks;
- efavirens või nevirapiin, mida kasutatakse HIV-nakkuse/AIDSi raviks;
- Naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite raviks;
- deksametasoon, kortikosteroid, mida kasutatakse paljude erinevate haiguste raviks, sealhulgas põletiku ja immuunhäirete raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiavastased ravimid, mida kasutatakse krampide ja tõmbluste ärahoidmiseks.

Kõigist ülal loetletud ravimitest tuleb Votubia võtmise ajal hoiduda. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, võib arst määrata teile teise ravimi või muuta Votubia annust.

Kui te võtate krambivastast ravimit, võib krambivastase ravimi annuse muutmine (suurendamine või vähendamine) tingida ka Votubia annuse muutmise. Seda otsustab arst. Kui teie krambivastase ravimi annust muudetakse, rääkige sellest oma arstile.

Votubia koos toidu ja joogiga

Votubia võtmise ajal tuleb hoiduda greibi ja greibimahla tarvitamisest. See võib tõsta Votubia sisaldust veres, võimalik et kahjuliku tasemeni.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Votubia võib kahjustada veel sündimata last ja seda ei soovitata raseduse ajal kasutada. Rääkige oma arstile, kui te olete rase või kahtlustate rasedust.

Viljastumisvõimelises eas naised peavad raseduse vältimiseks ravi ajal ja kuni kaheksa nädalat pärast ravi lõppu kasutama ülitõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui nendele meetmetele vaatamata te arvate, et olete rasestunud, küsige arstilt nõu, **enne** kui võtate järgmise annuse Votubiat.

Imetamine

Votubia võib kahjustada rinnapiimatoidul olevat imikut. Ravi ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust ei tohi te last rinnaga toita. Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga.

Viljakus

Votubia võib mõjutada meeste ja naiste viljakust. Kui te soovite saada last, rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete ebatavaliselt suurt väsimust (väsimus on sage kõrvaltoime), olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Votubia sisaldab laktoosi

Votubia sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Votubiat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Votubiat toodetakse kahes vormis: tabletid ja dispergeeruvad tabletid. Kasutage järjest ainult tablette või dispergeeruvaid tablette, ärge kasutage neid vaheldumisi. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Votubiat võtta

Kui te saate Votubiat tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva neeru angiomüolipoomi raviks, on tavaline annus 10 mg ööpäevas.

Vastavalt individuaalsele raviplaanile võib arsti poolt soovitatav annus olla suurem või väiksem. Näiteks juhul kui teil on probleeme maksaga või kui te võtate lisaks Votubiale teatud ravimeid.

Kui te saate Votubiat tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks määrab arst Votubia annuse, mida te võtma peate, arvestades teie:

- vanust
- kehakaalu
- maksa tervislikku seisundit
- ja teisi ravimeid, mida te võtate.

Votubia võtmise ajal võetakse teilt vereanalüüse. See on vajalik, et määrata Votubia kogus teie veres ja leida teile vajalik ööpäevane annus.

Kui teil tekivad Votubia võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4), võib arst ravimi annust vähendada või ravi lõpetada kas lühiajaliselt või püsivalt.

Kuidas seda ravimit võtta

- Võtke Votubia tablette üks kord ööpäevas.
- Võtke iga päev samal ajal.
- Võtta võib alati koos toiduga või ilma toiduta, aga seda peab tegema iga päev samamoodi.

Neelake tabletid koos klaasitäie veega tervelt alla. Tablette ei tohi närida ega purustada. Kui te võtate Votubiat tuberoosse skleroosi kompleksiga kaasneva subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks ja kui te ei ole võimeline tablette alla neelama, võite te need lahustada klaasitäies vees:

- asetage vajalik arv tablette klaasitäie (umbes 30 ml) vee sisse,
- segage õrnalt klaasi sisu, kuni tablett (tabletid) lahustuvad (umbes 7 minutit) ja seejärel jooge vesi kohe ära,
- täitke klaas sama koguse (umbes 30 ml) veega, segage õrnalt klaasi sisu ja jooge kõik ära, et tagada kogu Votubia tablettide annuse manustamine.
- vajadusel jooge veel vett peale, et loputada suu ravimist puhtaks.

Oluline teave hooldajatele

Hooldajatel soovitatakse vältida kokkupuudet Votubia tablettide suspensiooniga. Enne ja pärast suspensiooni valmistamist pesta hoolikalt käsi.

Kui te võtate Votubiat rohkem kui ette nähtud

- Kui te võtate Votubiat liiga palju või kui keegi teine võtab kogemata teie tablette, pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Te võite vajada kiiret ravi.
- Võtke ravimi karp ja käesolev infoleht endaga kaasa, et arst teaks, mida olete võtnud.

Kui te unustate Votubiat võtta

Kui annus jääb vahele, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Votubia võtmise

Ärge lõpetage Votubia tablettide võtmist ilma arsti korralduseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE Votubia võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil või teie lapsel on järgmised allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo-, huulte, keele- või kõriturse (angioödeemi nähud);
- tõsine naha sügelus koos punaste või nahast kõrgemate muhkudega.

Votubia tõsised kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- palavik, köha, hingamisraskus, vilisev hingamine (infektsioonist tingitud kopsupõletiku nähud, kutsutakse ka pneumoniidiks).

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- turse, raske või pigistav tunne, valu, kehaosade piiratud liikuvus (see võib esineda kõikjal kehas ja on pehmetesse kudesse vedeliku ebanormaalse kogunemise võimalik näht, mis on tekkinud takistuse tõttu lümfisüsteemis, kutsutakse ka lümfödeemiks);
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskus, pearinglus (tõsise allergilise reaktsiooni nähud, kutsutakse ka ülitundlikkuseks);
- palavik, köha, hingamisraskus, vilisev hingamine (kopsupõletiku nähud, kutsutakse ka pneumoniidiks).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- väikeste vesivillidega lööve, punetav nahk (viirusliku infektsiooni nähud, mis võivad olla tõsised, kutsutakse ka *herpes zoster*’iks);
- palavik, külmavärinad, hingamissageduse ja südame löögisageduse suurenemine, lööve ja võimalik segasusseisund ning orientatsioonihäired (tõsise infektsiooni nähud, kutsutakse ka sepsiseks).

Kui teil tekib ükskõik milline nimetatud kõrvaltoime, teavitage oma arsti otsekohe sellest, sest nendel kõrvaltoimetel võivad olla eluohtlikud tagajärjed.

Teised võimalikud Votubia poolt põhjustatud kõrvaltoimed on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kurguvalu ja vesine nina (nasofarüngiit);
- peavalu, survetunne silmades, ninas ja põskedes (ninaurgete ja -käikude põletiku nähud, kutsutakse ka sinusiidiks);
- kuseteede infektsioon;
- kõrge lipiidide (rasvade) sisaldus veres (hüperkolesteroleemia);
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- köha;
- suuhaavandid;
- kõhulahtisus;
- iiveldus (oksendamine);
- akne;
- nahalööve;
- väsimustunne;
- palavik;
- menstruatsioonihäired näiteks menstruatsiooni ärajäämine (amenorröea) või ebaregulaarsed menstruatsioonid;
- kurguvalu (farüngiit);
- peavalu, peapööritus, kõrge vererõhu nähud (hüpertensioon).

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- keskkõrvapõletik;
- turses, veritsevad igemed (igemepõletiku nähud, kutsutakse ka gingiviidiks);
- nahapõletik (tselluliit);
- lipiidide (rasvade) suur hulk veres (hüperlipideemia, kõrge triglütseriidide tase);
- madal fosfaadi tase veres (hüpfosfateemia);
- kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia);
- väsimus, õhupuudus, peapööritus, kahvatu nahk (vere punaliblede vähese sisalduse nähud, kutsutakse ka aneemiaks);
- palavik, kurguvalu või infektsioonist tingitud suuhaavandid (vere valgelibede vähese sisalduse nähud, kutsutakse ka leukopeeniaks, lümfoopeeniaks, neutroopeeniaks);
- spontaansed verejooksud või verevalumite teke (madala vereliistakute arvu nähud, kutsutakse ka trombotsütoopeeniaks);
- suuvalu;
- ninaverejooks (epitaksis);
- seedehäired, nagu halb enesetunne (iiveldus);
- kõhuvalu;
- tõsine alakõhu ja vaagnapiirkonna valu, mis võib olla terav koos ebaregulaarse menstruatsioonitsükliga (munasarjade tsüstid);
- üleliigselt gaasi soolestikus (kõhupuhitus);
- kõhukinnisus;

- kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhu paistetus ja puhitus (maolimaskesta põletiku nähud, kutsutakse ka gastriidiks või viiruslikuks gastroenteriidiks);
- kuiv nahk, sügelus (pruriit);
- naha põletikuline seisund, mida iseloomustab naha punetus, sügelus, immitsevad vedelikuga täidetud tsüstid, mis muutuvad ketendavaks, tekivad koorikud või muutuvad kõvaks (akneformne dermatiit);
- juuste kadu (alopeesia);
- valgusisaldus uriinis;
- menstruatsioonihäired näiteks vererohked menstruatsioonid (menorraagia) või verejooks tupest;
- unehäired (unetus);
- ärrituvus;
- agressiivsus;
- vere laktaadi dehüdrogenaasiks nimetatava ensüümi suur hulk, mis viitab teatud organite seisukorrale;
- ovulatsiooni esilekutsuvate hormoonide suur hulk veres (luteiniseeriva hormooni tõus veres);
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- lihaskrambid, palavik, punakaspruun uriin, mis võivad olla lihaskahjustuse sümptomid (rabdomüolüüs);
- kõha röga eritusega, valu rinnus, palavik (hingamisteede põletiku nähud, kutsutakse ka viiruslikuks bronhiidiks);
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia);
- menstruatsioonihäired, näiteks hilinenud menstruatsioonid;
- naissuguhormooni suurem hulk veres (folliikuleid stimuleeriva hormooni tõus veres).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- reaktsioon kohas, kuhu on varem tehtud kiiritusravi, nt naha punetus või kopsupõletik (niinimetatud kiirituskahjustuse taasteke);
- kiiritusravi kõrvaltoimete ägenemine.

Kui teil muutub ükski neist kõrvaltoimetest tõsiseks, teavitage otsekohe oma arsti või apteekrit. Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad ja reeglina kaovad, kui ravi katkestada mõneks päevaks.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud patsientidel, kes võtavad everoliimust muude seisundite kui tuberoosse skleroosi kompleksi raviks:

- neeruhäired: vähenud sagedusega või puuduv urineerimine, mis võivad olla neerupuudulikkuse sümptomid ja mida on esinenud mõnedel everoliimust saanud patsientidel. Muude sümptomite hulka võivad kuuluda muutused neerufunktsiooni testis (sealhulgas kreatiniini taseme tõus);
- südamepuudulikkuse sümptomid, nagu näiteks hingeldus, hingamisraskused lamades, jalalabade või jalgade paistetus;
- ummistus või takistus jalaveresoones (veenis) (süvaveeni tromboos). Sümptomiteks võivad olla paistetus ja/või valu ühes jalas, tavaliselt sääremarjas, punetus või tavalisest soojem nahk kahjustatud piirkonnas;
- haavaparanemise probleemid;
- kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia).

Mõnedel everoliimust võtvatel patsientidel on täheldatud B-hepatiidi reaktiveerumist. Öelge oma arstile, kui teil esineb ravi jooksul everoliimusega B-hepatiidi sümptomeid. Esimesed sümptomid võivad olla palavik, nahalööve, liigese valu ja põletik. Teiste sümptomite hulka kuuluvad väsimus, isutus, iiveldus, ikterus (nahakollasus) ja valu paremal ülakõhus. Hepatiidi tunnusteks võivad olla ka hele väljaheide ja tume uriin.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Votubiat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
- Avage blisterpakend vahetult enne Votubia tablettide võtmist.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või selle esineb rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Votubia tabletid sisaldavad

- Toimeaine on everoliimus.
Iga Votubia 2,5 mg tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust.
Iga Votubia 5 mg tablett sisaldab 5 mg everoliimust.
Iga Votubia 10 mg tablett sisaldab 10 mg everoliimust.
- Teised koostisosad on butüülhüdrosütolueen (E321), magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, krospovidoon tüüp A ja veevaba laktoos (vt lõik 2 „Votubia sisaldab laktoosi“).

Kuidas Votubia välja näeb ja pakendi sisu

Votubia 2,5 mg tabletid on valged kuni kergelt kollakad, piklikud tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „LCL“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 5 mg on valged kuni kergelt kollakad, piklikud tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „5“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 10 mg on valged kuni kergelt kollakad, piklikud tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „UHE“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia tablette tugevusega 2,5 mg müüakse pakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 tabletti, igas perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis 10 x 1 tabletti.

Votubia tablette tugevusega 5 mg müüakse pakendites, mis sisaldavad 30 x 1 või 100 x 1 tabletti, igas perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis 10 x 1 tabletti.

Votubia tablette tugevusega 10 mg müüakse pakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 tabletti, igas perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis 10 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Votubia 1 mg disperseeruvad tabletid

Votubia 2 mg disperseeruvad tabletid

Votubia 3 mg disperseeruvad tabletid

Votubia 5 mg disperseeruvad tabletid

everoliimus (*everolimusum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Votubia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Votubia võtmist
3. Kuidas Votubiat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Votubiat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Votubia ja milleks seda kasutatakse

Votubia disperseeruvate tablettide toimeaine on everoliimus. Seda kasutatakse tuberoosse skleroosi kompleksi nimelisest geneetilisest häirest tingitud partsiaalsete hoogude (epilepsia), koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma, raviks täiskasvanutel ja 2-aastastel või vanematel lastel, kui need hood ei allu teistele epilepsiavastastele ravimitele. Partsiaalsed hood mõjutavad algul vaid ühte ajupoolkera, kuid võivad levida ning haarata suuremaid piirkondi mõlemas ajupoolkeras (seda kutsutakse „sekundaarseks generaliseerumiseks“). Votubia disperseeruvaid tablette kasutatakse koos teiste epilepsiavastaste ravimitega.

Votubia on samuti vähivastane ravim, mis takistab teatud rakkude kasvamist teie kehas. Ravim võib vähendada subependümaalseks hiidrakuliseks astrotsütoomiks kutsutavat ajukasvajad, mida samuti põhjustab tuberoosse skleroosi kompleks.

Votubia disperseeruvaid tablette kasutatakse tuberoosse skleroosi kompleksist tingitud subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomi raviks täiskasvanutel ja lastel, keda ei saa opereerida.

2. Mida on vaja teada enne Votubia võtmist

Votubiat saab välja kirjutada ainult arst, kellel on kogemusi subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga patsientide või hoogudega patsiendi ravis ja kes saab teha vereanalüüse, millega mõõdetakse Votubia kogust teie veres.

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid, isegi kui need erinevad infolehes sisalduvast üldisest teabest. Kui teil on küsimusi Votubia või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, küsige oma arstilt.

Votubiat ei tohi võtta

- **kui olete** everoliimuse, sellega sarnaste ainete, nagu näiteks siroliimuse või temsiroliimuse suhtes, või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**. Kui teil on varem esinenud allergiat, pidage nõu arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Votubia võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme maksaga või kui te olete varem põdenud ükskõik millist maksa kahjustavat haigust. Sellisel juhul võib arst pidada vajalikuks määrata teile teistsugune Votubia annus või lõpetada ravi, kas lühikeseks ajaks või lõplikult;
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase). Votubia võib põhjustada veresuhkru taseme tõusu ja suhkurtõve süvenemist. Selle tulemusena võib tekkida vajadus insuliini ja/või suukaudse diabeedivastase ravi järele. Rääkige oma arstile sellest, kui teil esineb ülemäärane janu või on suurenenud urineerimissagedus;
- kui teil tuleb end Votubia võtmise ajal vaktsineerida, sest vaktsiini efektiivsus võib olla väiksem. Subependümaalse hiidrakulise astrotsütoomiga või hoogudega laste ravimisel Votubiaga on tähtis eelnevalt arstiga nõu pidada lapsega vaktsineerimiskava osas;
- kui teil on kõrge kolesteroolitase. Votubia võib põhjustada kolesterooli ja/või teiste vereravade sisalduse suurenemist;
- kui teile on hiljuti tehtud suur operatsioon või kui teil on paranemata operatsioonihaav. Votubia võib suurendada haavaparanemise häirete riski;
- kui teil on mõni infektsioon. Enne ravi alustamist Votubiaga võib olla vajalik infektsiooni ravida;
- kui teil on varem olnud B-hepatiit, kuna see võib ravi jooksul Votubiaga uuesti tekkida (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- kui teile tehakse või on tehtud kiiritusravi.

Votubia võib ka:

- põhjustada suu haavandeid;
- nõrgestada immuunsüsteemi. Seetõttu võib Votubia võtmise ajal esineda oht infektsiooni tekkeks. Kui teil esineb palavikku või teisi nakkuse tunnuseid, pöörduge oma arsti poole. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja lõppeda surmaga nii täiskasvanutel kui lastel;
- mõjutada teie neerufunktsiooni. Seetõttu jälgib arst Votubia võtmise ajal teie neerufunktsiooni;
- põhjustada hingeldust, köha ja palavikku (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“);
- põhjustada kiiritusravi tüsistusi. Osal patsientidest, kes kasutasid everoliimust kiiritusraviga samaaegselt või veidi hiljem, on ilmnunud rasked kiiritusravi tüsistused (nagu hingeldus, iiveldus, kõhulahtisus, nahalööve ja haavandumised suus, igemetel ja kurgus), sealhulgas surmaga lõppenud juhud. Lisaks on patsientidel, kes on varasemalt kiiritusravi saanud, teatatud niinimetatud kiirituskahjustuse taastekkest (mis hõlmab naha punetust või kopsupõletikku nendes kohtades kehal, kuhu varasemalt on kiiritusravi tehtud). Rääkige oma arstile, kui teile on plaanis teha kiiritusravi lähemas tulevikus või kui teile on varem tehtud kiiritusravi.

Nendest sümptomitest tuleb teavitada oma arsti võimalikult kiiresti.

Teilt võetakse enne ravi ja ravi ajal korrapäraselt vereproove. Nendest määratakse vererakkude (valgeliblede, punaliblede ja vereliistakute) arv teie organismis, et kontrollida, kas Votubia avaldab nendele rakkudele soovimatut toimet. Vereproove võetakse ka neerutalitluse (kreatiniini taseme, vere kusihahe sisalduse, uurea lämmastiku taseme veres või valgutase uriinis), maksatalitluse (transaminaaside taseme) ja veresuhkru taseme ning vere lipiidide taseme kontrollimiseks, kuna Votubia võib mõjutada ka neid näitajaid.

Korrapäraseid vereanalüüse tuleb teha selleks, et mõõta, kui palju Votubiat on teie veres. See aitab teie arstil otsustada, kui palju Votubiat te peate võtma.

Lapsed ja noorukid

Votubiat võib kasutada lastel ja noorukitel, kellel on tuberoossest skleroosi kompleksist tingitud subependümaalne hiidrakuline astrotsütoom.

Votubiat ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel, kellel on tuberoosne skleroosi kompleks ja hood.

Muud ravimid ja Votubia

Votubia võib mõjutada teiste ravimite toimet. Kui te võtate Votubiaga samal ajal teisi ravimeid, võib teie arst pidada vajalikuks muuta Votubia või teiste ravimite annust.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad suurendada riski Votubia kõrvaltoimete tekkeks:

- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool või flukonasool ja teised seenevastased ravimid, mida kasutatakse seennakkuste raviks;
- klaritromütsiin, telitromütsiin või erütromütsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks;
- ritonaviir ja teised ravimid, mida kasutatakse HIV-nakkuse/AIDSi raviks;
- verapamiil või diltiaseem, mida kasutatakse südamehaiguste või kõrgvererõhu raviks;
- dronedaroon, mida kasutatakse südamerütmi reguleerimiseks;
- tsüklosporiin, ravim, mida kasutatakse siirdatud elundite äratõuke vältimiseks;
- imatiniib, mida kasutatakse ebanormaalsete rakkude kasvu takistamiseks;
- angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid (nt ramipriil), mida kasutatakse kõrgvererõhu ja muude südame-veresoonkonnahäirete raviks;
- kannabidiool (kasutatakse muu hulgas epilepsiahoogude raviks).

Järgmised ravimid võivad vähendada Votubia toimet:

- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi (TB) raviks;
- efavirens või nevirapiin, mida kasutatakse HIV-nakkuse/AIDSi raviks;
- Naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite raviks;
- deksametasoon, kortikosteroid, mida kasutatakse paljude erinevate haiguste raviks, sealhulgas põletiku ja immuunhäirete raviks;
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiavastased ravimid, mida kasutatakse krampide ja tõmbluste ärahoidmiseks.

Kõigist ülal loetletud ravimitest tuleb Votubia võtmise ajal hoiduda. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, võib arst määrata teile teise ravimi või muuta Votubia annust.

Kui te võtate krambivastast ravimit, võib krambivastase ravimi annuse muutmine (suurendamine või vähendamine) tingida ka Votubia annuse muutmise. Seda otsustab arst. Kui teie krambivastase ravimi annust muudetakse, rääkige sellest oma arstile.

Kui te järgite hoogude sageduse vähendamiseks eridieeti, teavitage enne Votubia võtmist sellest oma arsti.

Votubia koos toidu ja joogiga

Votubia võtmise ajal tuleb hoiduda greibi ja greibimahla tarvitamisest. See võib tõsta Votubia sisaldust veres, võimalik et kahjuliku tasemeni.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Votubia võib kahjustada veel sündimata last ja seda ei soovitata raseduse ajal kasutada. Rääkige oma arstile, kui te olete rase või kahtlustate rasedust.

Viljastumisvõimelises eas naised peavad raseduse vältimiseks ravi ajal ja kuni kaheksa nädalat pärast ravi lõppu kasutama ülitõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui nendele meetmetele vaatamata te arvate, et olete rasestunud, küsige arstilt nõu, **enne** kui võtate järgmise annuse Votubiat.

Imetamine

Votubia võib kahjustada rinnapiimatoidul olevat imikut. Ravi ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust ei tohi te last rinnaga toita. Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga.

Viljakus

Votubia võib mõjutada meeste ja naiste viljakust. Kui te soovite saada last, rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete ebatavaliselt suurt väsimust (väsimus on sage kõrvaltoime), olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Votubia sisaldab laktoosi

Votubia sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Votubiat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Votubiat toodetakse kahes vormis: tabletid ja disperseeruvad tabletid. Kasutage järjest ainult tablette või disperseeruvaid tablette, ärge kasutage neid vaheldumisi. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Votubiat võtta

Arst määrab Votubia annuse, mida te võtma peate, arvestades teie:

- vanust
- kehakaalu
- maksa tervislikku seisundit
- ja teisi ravimeid, mida te võtate.

Votubia võtmise ajal võetakse teilt vereanalüüse. See on vajalik, et määrata Votubia kogus teie veres ja leida teile vajalik ööpäevane annus.

Kui teil tekivad Votubia võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4), võib arst ravimi annust vähendada või ravi lõpetada kas lühiajaliselt või püsivalt.

Kuidas seda ravimit võtta

- Võtke Votubia disperseeruvaid tablette üks kord päevas.
- Võtke iga päev samal ajal.
- Võtta võib koos toiduga või ilma toiduta, aga seda peab tegema iga päev samamoodi.

Votubia disperseeruvaid tablette võtke ainult suukaudse suspensioonina

Disperseeruvaid tablette ei tohi närida ega purustada. Mitte neelata alla tervelt. Disperseeruvad tabletid tuleb segada veega, et saada hägune vedelik (mida kutsutakse suukaudseks suspensiooniks).

Kuidas valmistada ja võtta suukaudset suspensiooni

Suukaudset suspensiooni tuleb valmistada, segades disperseeruvad tabletid veega kas suusüstlas või väikeses klaasis. Te peate suspensiooni ära jooma kohe pärast selle valmistamist. Kui te ei joo seda 30 minuti jooksul pärast suusüstla kasutamist või 60 minuti jooksul pärast väikese klaasi kasutamist, visake see ära visata ja valmistage uus suspensioon. Palun lugege üksikasjalikku kasutusjuhendit valmistamise kohta selle infolehe lõpus. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Oluline teave hooldajatele

Hooldajatel soovitatakse vältida kokkupuudet Votubia disperseeruvate tablettide suspensiooniga. Enne ja pärast suspensiooni valmistamist pesta hoolikalt käsi.

Kui te võtate Votubiat rohkem kui ette nähtud

- Kui te võtate Votubiat liiga palju või kui keegi teine võtab kogemata teie dispergeeruvaid tablette, pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Te võite vajada kiiret ravi.
- Võtke ravimi karp ja käesolev infoleht endaga kaasa, et arst teaks, mida olete võtnud.

Kui te unustate Votubiat võtta

Kui annus jääb vahele, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui dispergeeruv tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Votubia võtmise

Ärge lõpetage Votubia dispergeeruvate tablettide võtmist ilma arsti korralduseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE Votubia võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil või teie lapsel on järgmised allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo-, huulte, keele- või kõriturse (angioödeemi nähud);
- tõsine naha sügelus koos punaste või nahast kõrgemate muhkudega.

Votubia tõsised kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- palavik, köha, hingamisraskus, vilisev hingamine (infektsioonist tingitud kopsupõletiku nähud, kutsutakse ka pneumoniidiks).

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- turse, raske või pigistav tunne, valu, kehaosade piiratud liikuvus (see võib esineda kõikjal kehas ja on pehmetesse kudesse vedeliku ebanormaalse kogunemise võimalik näht, mis on tekkinud takistuse tõttu lümfisüsteemis, kutsutakse ka lümfödeemiks);
- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskus, pearinglus (tõsise allergilise reaktsiooni nähud, kutsutakse ka ülitundlikkuseks);
- palavik, köha, hingamisraskus, vilisev hingamine (kopsupõletiku nähud, kutsutakse ka pneumoniidiks).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- väikeste vesivillidega lööve, punetav nahk (viirusliku infektsiooni nähud, mis võivad olla tõsised, kutsutakse ka *herpes zoster*’iks);
- palavik, külmavärinad, hingamissageduse ja südame löögisageduse suurenemine, lööve ja võimalik segasus seisund ning orientatsioonihäired (tõsise infektsiooni nähud, kutsutakse ka sepsiseks).

Kui teil tekib ükskõik milline nimetatud kõrvaltoime, teavitage oma arsti otsekohe sellest, sest nendel kõrvaltoimetel võivad olla eluohtlikud tagajärjed.

Teised võimalikud Votubia poolt põhjustatud kõrvaltoimed on:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kurguvalu ja vesine nina (nasofarüngiit);
- peavalu, survetunne silmades, ninas ja põskedes (ninaurgete ja -käikude põletiku nähud, kutsutakse ka sinusiidiks);
- kuseteede infektsioon;
- kõrge lipiidide (rasvade) sisaldus veres (hüperkolesteroleemia);
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- köha;
- suuhaavandid;
- kõhulahtisus;
- iiveldus (oksendamine);
- akne;
- nahalööve;
- väsimustunne;
- palavik;
- menstruatsioonihäired näiteks menstruatsiooni ärajäämine (amenorröea) või ebaregulaarsed menstruatsioonid;
- kurguvalu (farüngiit);
- peavalu, peapööritus, kõrge vererõhu nähud (hüpertensioon).

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- keskkõrvapõletik;
- turses, veritsevad igemed (igemepõletiku nähud, kutsutakse ka gingiviidiks);
- nahapõletik (tselluliit);
- lipiidide (rasvade) suur hulk veres (hüperlipideemia, kõrge triglütseriidide tase);
- madal fosfaadi tase veres (hüpopofateemia);
- kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia);
- väsimus, õhupuudus, peapööritus, kahvatu nahk (vere punaliblede vähese sisalduse nähud, kutsutakse ka aneemiaks);
- palavik, kurguvalu või infektsioonist tingitud suuhaavandid (vere valgeliblede vähese sisalduse nähud, kutsutakse ka leukopeeniaks, lümfopeeniaks, neutropeeniaks);
- spontaansed verejooksud või verevalumite teke (madala vereliistakute arvu nähud, kutsutakse ka trombotsütopeeniaks);
- suuvalu;
- ninaverejooks (epitaksis);
- seedehäired, nagu halb enesetunne (iiveldus);
- kõhuvalu;
- tõsine alakõhu ja vaagnapiirkonna valu, mis võib olla terav koos ebaregulaarse menstruatsioonitsükliga (munasarjade tsüstid);
- üleliigselt gaasi soolestikus (kõhupuhitus);
- kõhukinnisus;
- kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhu paistetus ja puhitus (maolimaskesta põletiku nähud, kutsutakse ka gastriidiks või viiruslikuks gastroenteriidiks);
- kuiv nahk, sügelus (pruriit);
- naha põletikuline seisund, mida iseloomustab naha punetus, sügelus, immitsevad vedelikuga täidetud tsüstid, mis muutuvad ketendavaks, tekivad koorikud või muutuvad kõvaks (akneformne dermatiit);
- juuste kadu (alopeesia);
- valgusisaldus uriinis;
- menstruatsioonihäired näiteks vererohked menstruatsioonid (menorraagia) või verejooks tupest;
- unehäired (unetus);

- ärrituvus;
- agressiivsus;
- vere laktaadi dehüdrogenaasiks nimetatava ensüümi suur hulk, mis viitab teatud organite seisukorrale;
- ovulatsiooni esilekutsuvate hormoonide suur hulk veres (luteiniseeriva hormooni tõus veres);
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- lihaskrambid, palavik, punakaspruun uriin, mis võivad olla lihaskahjustuse sümptomid (rabdomüolüüs);
- köha röga eritusega, valu rinnus, palavik (hingamisteede põletiku nähud, kutsutakse ka viiruslikuks bronhiidiks);
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia);
- menstruatsioonihäired, näiteks hilinenud menstruatsioonid;
- naissuguhormooni suurem hulk veres (folliikuleid stimuleeriva hormooni tõus veres).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- reaktsioon kohas, kuhu on varem tehtud kiiritusravi, nt naha punetus või kopsupõletik (niinimetatud kiirituskahjustuse taasteke);
- kiiritusravi kõrvaltoimete ägenemine.

Kui teil muutub ükski neist kõrvaltoimetest tõsiseks, teavitage otsekohe oma arsti või apteekrit. Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad ja reeglina kaovad, kui ravi katkestada mõneks päevaks.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud patsientidel, kes võtavad everoliimust muude seisundite kui tuberoosse skleroosi kompleksi raviks:

- neeruhäired: vähenud sagedusega või puuduv urineerimine, mis võivad olla neerupuudulikkuse sümptomid ja mida on esinenud mõnedel everoliimust saanud patsientidel. Muude sümptomite hulka võivad kuuluda muutused neerufunktsiooni testis (sealhulgas kreatiniini taseme tõus);
- südamepuudulikkuse sümptomid, nagu näiteks hingeldus, hingamisraskused lamades, jalalabade või jalgade paistetus;
- ummistus või takistus jalaveresoones (veenis) (süvaveeni tromboos). Sümptomiteks võivad olla paistetus ja/või valu ühes jalas, tavaliselt sääremarjas, punetus või tavalisest soojem nahk kahjustatud piirkonnas;
- haavaparanemise probleemid;
- kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia).

Mõnedel everoliimust võtvatel patsientidel on täheldatud B-hepatiidi reaktiveerumist. Öelge oma arstile, kui teil esineb ravi jooksul everoliimusega B-hepatiidi sümptomeid. Esimesed sümptomid võivad olla palavik, nahalööve, liigese valu ja põletik. Teiste sümptomite hulka kuuluvad väsimus, isutus, iiveldus, ikterus (nahakollasus) ja valu paremal ülakõhus. Hepatiidi tunnusteks võivad olla ka hele väljaheide ja tume uriin.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Votubiat säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
- Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

- Avage blisterpakend vahetult enne Votubia dispergeeruvate tablettide võtmist.
- Valmistatud suspensioon on stabiilne 60 minutit. Suspensiooni tuleb manustada otsekohe pärast valmistamist. Kui te ei manusta valmistatud suspensiooni 60 minuti jooksul, tuleb see ära visata ning uus suspensioon valmistada.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või sellel esineb rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Votubia dispergeeruvad tabletid sisaldavad

- Toimeaine on everoliimus.
Iga Votubia 1 mg dispergeeruv tablett sisaldab 1 mg everoliimust.
Iga Votubia 2 mg dispergeeruv tablett sisaldab 2 mg everoliimust.
Iga Votubia 3 mg dispergeeruv tablett sisaldab 3 mg everoliimust.
Iga Votubia 5 mg dispergeeruv tablett sisaldab 5 mg everoliimust.
- Teised koostisosad on butüülhüdoksütolueen (E321), magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, krospovidoonüüp A, mannitool, mikrokristalliline tselluloos ja kolloidne veevaba ränidioksiid (vt lõik 2 „Votubia sisaldab laktoosi“).

Kuidas Votubia välja näeb ja pakendi sisu

Votubia 1 mg dispergeeruvad tabletid on valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „D1“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 2 mg dispergeeruvad tabletid on valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „D2“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 3 mg dispergeeruvad tabletid on valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „D3“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubia 5 mg dispergeeruvad tabletid on valged kuni kergelt kollakad, ümarad, lamedad kaldservaga ja ilma poolitusjooneta tabletid. Tableti ühel küljel on graveering „D5“ ja teisel küljel „NVR“.

Votubiat tugevusega 1 mg dispergeeruvaid tablette müüakse pakendites, mis sisaldavad 30 dispergeeruvat tabletti 10 x 1 kaupa perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis.

Votubiat tugevusega 2 mg dispergeeruvaid tablette müüakse pakendites, mis sisaldavad 10 x 1, 30 x 1 või 100 x 1 dispergeeruvat tabletti 10 x 1 kaupa perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis.

Votubia dispergeeruvaid tablette tugevusega 3 mg ja 5 mg müüakse pakendites, mis sisaldavad 30 x 1 või 100 x 1 dispergeeruvat tabletti 10 x 1 kaupa perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHEND

Loe ja järgi seda kasutusjuhendit hoolikalt, et teaksid, kuidas seda ravimit õigesti valmistada. See näeb välja nagu hägune vedelik (mida kutsutakse suukaudseks suspensiooniks).

Kasuta suusüstalt või väikest klaasi ainult Votubia suspensiooni valmistamiseks ja võtmiseks – ära kasuta neid millekski muuks.

Oluline teave:

Votubia disperseeruvaid tablette võtta ainult suspensioonina.

Need kasutusjuhendid on annuste jaoks vahemikus 1 mg kuni 10 mg.

- Suurim annus, mida võib ühe korraga suusüstla või väikese klaasiga võtta on 10 mg, kasutades maksimaalselt 5 disperseeruvat tabletti.
- Kui te peate võtma suurema annuse või kasutama rohkem kui 5 disperseeruvat tabletti, jagage annus osadeks ja korrake kõiki samme kasutades sama suusüstalt või väikest klaasi.
- Kui te pole kindel, kuidas annust osadeks jagada, küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.

Hooldajad peaksid vältima suukaudse suspensiooni kokkupuutumist nahaga. Ravimit hoidke lastele kättesaamatus kohas.

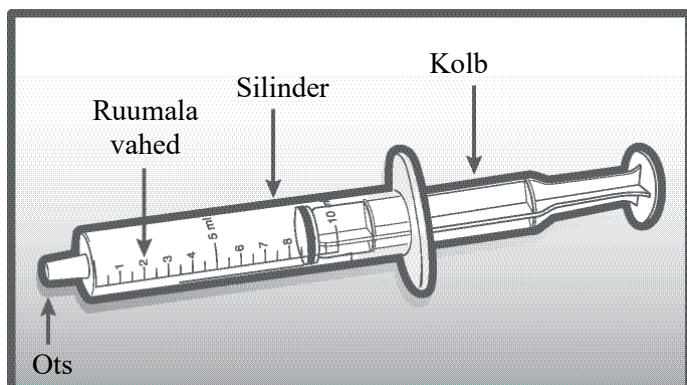
Suspensiooni valmistamiseks kasutage ainult vett (joodav kraanivesi või gaseerimata pudelivesi). Ärge kasutage mahla ega teisi vedelikke.

Patsient peab jooma suspensiooni kohe pärast selle valmistamist. Kui patsient ei joo seda 30 minuti jooksul pärast suusüstla kasutamist või 60 minuti jooksul pärast väikese klaasi kasutamist, tuleb see ära visata ja uus suspensioon valmistada.

Kasutusjuhend hooldajatele suspensiooni valmistamiseks suusüstlas:

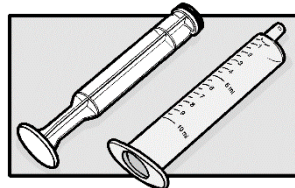
Teil on vaja:

- Votubia disperseeruvate tablettide blistrit
- Blistri avamiseks kääre
- 10 ml suusüstalt, millel on 1 ml vahed (üheks kasutuskorraks): vaata joonist allpool
- 2 puhast klaasi
- Ligikaudu 30 ml vett



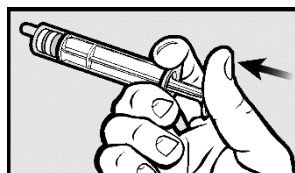
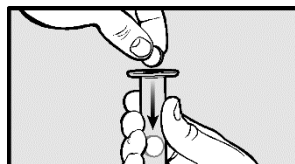
Ettevalmistus

1. Peske ja kuivatage käed.
2. Võtke 10 ml suusüstal ja tõmmake kolb välja, eemaldades see täielikult süstlasilindrist.



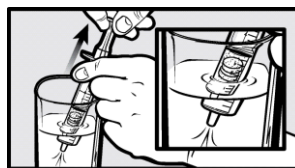
Dispergeeruvate tablettide lisamine

3. Avage blister lõigates kääridega piki punktiirjoont. Eemaldage dispergeeruvad tabletid blistrist. Asetage need koheselt suusüstla silindrisse.
4. Asetege kolb tagasi suusüstla silindrisse. Lükake silindrit kuni dispergeeruvate tablettidega kokkupuutumiseni.



Vee lisamine

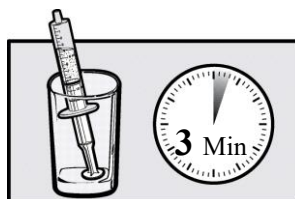
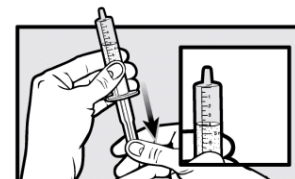
5. Täitke väike klaas veega (joodav kraanivesi või gaseerimata pudelivesi). Asetage süstlaots vee sisse. Võtke süstlasse 5 ml vett tõmmates aeglaselt kolbi kuni see jõuab süstla 5 ml märgini.



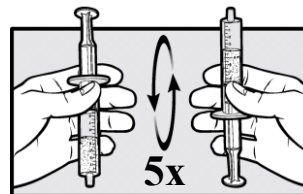
Märkus: Vee kogus suusüstlas ei pea olema täpne, aga kõik tabletid peavad olema veega kaetud. Kui mõni tablett jääb kinni suusüstla ülemisse kuiva ossa, koputage süstalt õrnalt, kuni tabletid kukuvad vee sisse.

Ravimi segamine

6. Hoidke süstalt püstises asendis ots ülespoole. Tõmmake kolbi õhku kuni 9 ml märgini süstlal.
7. Pange täidetud suusüstal puhtasse tühja klaasi otsaga ülespoole. Oodake 3 minutit kuni dispergeeruvad tabletid on täielikult lagunened.

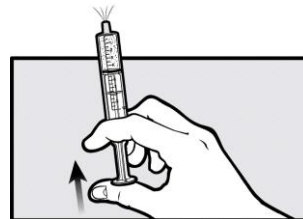


8. Vahetult enne kasutamist segage ravimit pöörates viis korda süstalt aeglaselt tagurpidi ja uuesti tagasi. Ärge raputage süstalt. Pärast valmistamist kasutage suspensioon ära kohe. Kui suspensiooni ei kasutata 30 minuti jooksul, tuleb see ära visata ja valmistada uus.



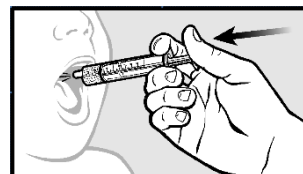
Õhu eemaldamine

9. Hoidke suusüstalt otsaga ülespoole. Lükake kolbi aeglaselt üles, et eemaldada süstlast suurem osa õhust (väike kogus õhku võib jääda süstla otsa juurde).



Ravimi võtmine

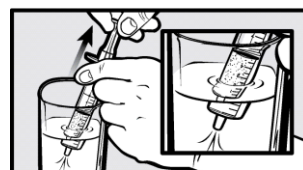
10. Pange suusüstal patsiendile suhu. Süstla sisu välja laskmiseks lükake aeglaselt kolbi.



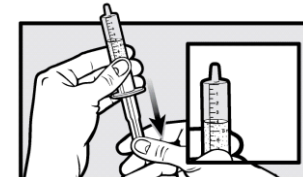
11. Eemaldage suusüstal ettevaatlikult patsiendi suust.

Et olla kindel, et kogu ravim on võetud

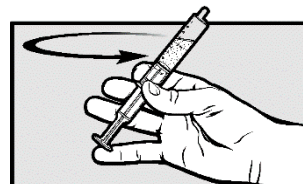
12. Asetage suusüstla ots veega täidetud klaasi. Tõmmake aeglaselt kolbi kuni süstal täitub veega 5 ml-ni.



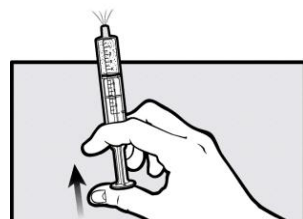
13. Hoidke süstalt püstises asendis ots ülespoole. Tõmmake kolbi õhku kuni 9 ml märgini süstlal.



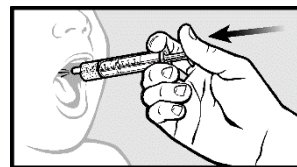
14. Hoides süstalt ots ülespoole, keerutage süstla sees olevat vett, et kokku koguda veel ravim, mis on jäänud süstla sisse.



15. Hoidke suusüstalt otsaga ülespoole. Lükake kolbi aeglaselt üles, et eemaldada süstlast suurem osa õhku.



16. Pange suusüstal patsiendile suhu. Süstla sisu välja laskmiseks lükake aeglaselt kolbi.



17. Eemaldage suusüstal ettevaatlikult patsiendi suust.

Kui määratud annus on suurem kui 10 mg või on valmistatud rohkem kui 5 dispergeeruva tabletiga, tehke uuesti läbi sammud 2 kuni 17, et manustada kogu ettenähtud annus.

Jäätmed

18. Küsige oma apteekrilt, kuidas suusüstal ära visata.
19. Peske ja kuivatage käed.

Kasutusjuhend patsiendile või hooldajatele suspensiooni valmistamiseks väikeses klaasis:

Teil on vaja:

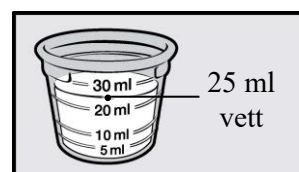
- Votubia dispergeeruvate tablettide blistrit
- Blistri avamiseks kääre
- 1 väike klaas (maksimaalne suurus 100 ml)
- 30 ml mõõtetops vee koguse mõõtmiseks
- Ligikaudu 50 ml vett suspensiooni valmistamiseks
- Lusikat segamiseks

Ettevalmistus

1. Peske ja kuivatage käed.

Vee lisamine

2. Lisage ligikaudu 25 ml vett 30 ml topsi sisse. Lisatud vee kogus ei pea olema täpne.



3. Valage vesi mõõtetopsist väikesesse klaasi.



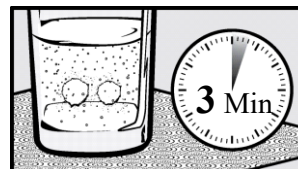
Dispergeeruvate tablettide lisamine

4. Avage blister lõigates kääridega piki punktiirjoont. Eemaldage dispergeeruvad tabletid blistrist.
5. Lisage dispergeeruvad tabletid vette.

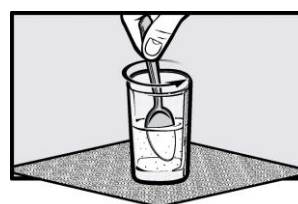


Ravimi segamine

6. Oodake 3 minutit kuni dispergeeruvad tabletid on täielikult lagunenenud.

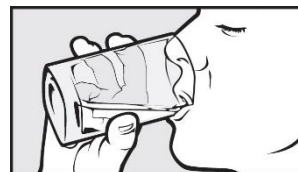


7. Segage ettevaatlikult lusikaga klaasi sisu ja jätkake punktist 8.



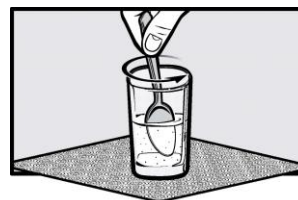
Ravimi võtmine

8. Patsient peab kohe jooma klaasist kogu suukaudse lahuse. Kasutage suukaudset lahust koheselt. Kui suspensiooni ei kasutata 60 minuti jooksul, tuleb see ära visata ja valmistada uus.

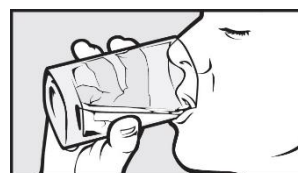


Et olla kindel, et kogu ravim on võetud

9. Täitke klaas uuesti sama koguse veega (ligikaudu 25 ml). Segage klaasi sisu lusikaga, et eemaldada kogu ravim, mis on klaasi ja lusika külge jäänud.



10. Patsient peab jooma klaasist kogu suukaudse lahuse. **Kui määratud annus on suurem kui 10 mg või on valmistatud rohkem kui 5 dispergeeruva tabletiga, tehke uuesti läbi sammud 2 kuni 10, et manustada kogu ettenähtud annus.**



Jäätmed

11. Peske puhta veega hoolikalt klaas ja lusikas. Pühkige klaas ja lusikas üle puhta paberrätikuga. Hoidke klaasi ja lusikat kuivas ja puhtas kohas järgmise kasutamiseni.



12. Peske ja kuivatage käed.
-