

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 2,5 mg tabletti

Votubia 5 mg tabletti

Votubia 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Votubia 2,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 74 mg laktoosia.

Votubia 5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 149 mg laktoosia.

Votubia 10 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 297 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Votubia 2,5 mg tabletti

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pitkulainen tabletti, jonka pituus on noin 10,1 mm ja leveys noin 4,1 mm, jossa viistetty reuna, ei jakourretta, toisella puolella kaiverrus ”LCL” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 5 mg tabletti

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pitkulainen tabletti, jonka pituus on noin 12,1 mm ja leveys noin 4,9 mm, jossa viistetty reuna, ei jakourretta, toisella puolella kaiverrus ”5” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 10 mg tabletti

Valkoinen tai vaaleankeltainen, pitkulainen tabletti, jonka pituus on noin 15,1 mm ja leveys noin 6,0 mm, jossa viistetty reuna, ei jakourretta, toisella puolella kaiverrus ”UHE” ja toisella puolella ”NVR”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tuberoosiskleroosiin (TSC) liittyvä munuaisten angiomyolipooma

Votubia on tarkoitettu TSC:hen liittyvän munuaisten angiomyolipooman hoitoon aikuisille, joilla on komplikaatioiden riski (erilaisten tekijöiden perusteella, kuten kasvaimen koko tai aneurysmien esiintyminen, tai useiden tai molemminpuolisten kasvaimien esiintyminen), mutta jotka eivät tarvitse välitöntä leikkaushoitoa.

Näyttö perustuu angiomyolipooman yhteenlasketussa volyymissa tapahtuneen muutoksen analyysiin.

TSC:hen liittyvä subependymaalinen jättisoluihin astroosytooma (SEGA)

Votubia on tarkoitettu TSC:hen liittyvän SEGA:n hoitoon aikuisille ja lapsille, jotka tarvitsevat terapeuttista toimenpidettä, mutta eivät ole soveltuvia leikkaukseen.

Näyttö perustuu analyyseissä havaittuihin muutoksiin SEGA:n tilavuudessa. Muuta kliinistä hyötyä, kuten tautiin liittyvien oireiden paranemista, ei ole osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Votubia-hoidon aloittavalla lääkäriä tulee olla kokemusta tuberoosiskleroosin hoidon toteuttamisesta ja lääkeainepitoisuuksien seurannasta.

Annostus

TSC:hen liittyvä munuaisten angiomyolipooma

Suositusannos on 10 mg everolimuusia kerran vuorokaudessa. Hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

TSC:hen liittyvä SEGA

Annoksen huolellinen titraus saattaa olla tarpeen parhaan mahdollisen tehon saavuttamiseksi. Siedetyt ja tehokkaat annokset vaihtelevat potilaasta toiseen. Samanaikaisesti käytetty epilepsialääkitys saattaa vaikuttaa everolimuusin metaboliaan ja voi osaltaan vaikuttaa tähän vaihteluun (ks. kohta 4.5).

Annostus määritetään yksilöllisesti kehon pinta-alan mukaan käyttämällä Dubois-kaavaa, jossa paino (W) on kilogrammoina ja pituus (H) senttimetreinä:

$$\text{Kehon pinta-ala} = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

Votubian suositeltu aloitusannos SEGA-potilaiden hoitoon on 4,5 mg/m². Farmakokineettisiin simulaatioihin perustuen 1–alle 3-vuotiaille potilaille suositellaan suurempaa aloitusannosta, joka on 7 mg/m² (ks. kohta 5.2). Votubia-tablettien eri vahvuuksia voidaan yhdistää halutun annoksen saamiseksi.

Everolimuusin minimipitoisuudet kokoveressä pitää määrittää ainakin yhden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Annosta pitää säätää siten, että minimipitoisuus on 5-15 ng/ml. Annosta voidaan nostaa korkeampaan pitoisuuteen pääsemiseksi tavoitellulla annosalueella optimaalisen tehon saavuttamiseksi huomioiden siedettävyyttä.

Annostitus toteutetaan yksilöllisesti suurentamalla annosta 2,5 mg kerrallaan, jotta optimaalisen klinisen vasteen tuottava tavoite-minimipitoisuus saavutetaan. Annostituksen suunnittelussa on otettava huomioon teho, turvallisuus, samanaikaiset hoidot ja nykyinen minimipitoisuus. Yksilöllinen annostitus voi pohjautua seuraavaan yksinkertaiseen kaavaan:

$$\text{Uusi everolimuusiannos} = \text{nykyinen annos} \times (\text{tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus})$$

Oletetaan esimerkiksi, että potilaan nykyinen kehon pinta-alaan perustuva annos on 2,5 mg ja vakaan tilan pitoisuus 4 ng/ml. Jotta saavutetaan $C_{\min}$ -pitoisuuden alarajan (5 ng/ml) ylittävä tavoitepitoisuus, esim. 8 ng/ml, uuden everolimuusiannoksen on oltava 5 mg (nykyistä vuorokausiannosta suurennetaan 2,5 mg). Uusi everolimuusiannos tulee pyöristää seuraavaan saatavilla olevaan tablettivahvuuteen tilanteissa, joissa uusi laskettu annos ei ole jaollinen 2,5 milligrammalla.

SEGA:ta sairastavien lasten annossuositukset vastaavat aikuisten annossuosituksia, lukuun ottamatta 1–alle 3-vuotiaita potilaita ja potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta ”Maksan vajaatoiminta” alla ja kohta 5.2).

SEGA:n tilavuus pitää arvioida noin 3 kuukauden kuluttua Votubia-hoidon aloittamisesta ja annosta muuttaa ottaen huomioon muutokset SEGA:n tilavuudessa, vastaavat minimipitoisuudet ja siedettävyyys.

Kun vakaa annos on saavutettu, pitoisuutta pitää seurata koko hoidon ajan 3-6 kuukauden välein potilailla, joiden kehon pinta-ala muuttuu, tai 6-12 kuukauden välein potilailla, joiden kehon pinta-ala on stabiili.

Hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee sietämättömyyttä toksisuutta.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Epäiltyjen vaikeiden ja/tai sietämättömien haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää annoksen pienentämistä ja/tai Votubia-hoidon väliaikaista keskeyttämistä. Jos haittavaikutuksen vaikeusaste on 1, annosmuutoksia ei yleensä tarvita. Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, suositellaan annosta, joka on noin 50 % pienempi kuin aiemmin käytetty vuorokausiannos. Jos pienintä saatavilla olevaa vahvuutta pienemmät annokset ovat tarpeen, voidaan harkita valmisteen antoa joka toinen päivä.

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto tiettyjen haittavaikutusten hoidossa käytettävistä suositeltavista annosmuutoksista (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 1 Votubian annosmuutossuositukset

Haittavaikutus	Vaikeusaste¹	Votubia-annosmuutos
Ei-infektioperäinen pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤1. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella. Lopeta hoito, jos paranemista ei tapahdu neljän viikon kuluessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä Votubia-hoito väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤1. Harkitse Votubia-hoidon aloittamista uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteen 3 tasoisena, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
Suutulehdus	Vaikeusaste 2	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤1. Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen. Jos vaikeusasteen 2 suutulehdus uusiutuu, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤1. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤1. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
Muu ei-hematologinen toksisuus (pois lukien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävää. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤1. Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteen 2 tasoisena, keskeytä Votubia-hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤1. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤1. Harkitse Votubia-hoidon aloittamista uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteen 3 tasoisena, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
Metaboliset tapahtumat (esim. hyperglykemia, dyslipidemia)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3	Väliaikainen annon keskeytys. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.

Trombosytopenia	Vaikeusaste 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
Neutropenia	Vaikeusaste 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
Kuumainen neutropenia	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ja potilaalla ei ole kuumetta. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
¹ Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Instituten (NCI:n) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE) v3.0		

Lääkeainepitoisuuksien seuranta

Everolimuusin pitoisuuksia veressä on **seurattava** validoitua määrittämenetelmää käyttäen potilailla, jotka saavat hoitoa subependymaaliseen jättisoluliseen astrozytomaan. Minimipitoisuudet on määritettävä ainakin viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta, annos- tai lääkehoito- tai annosmuutoksen jälkeen, samanaikaisesti annettavan CYP3A4-estäjän aloittamisen tai annosmuutoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5) tai aina, kun maksan tila (Child-Pugh-luokka) muuttuu (ks. kohta Maksan vajaatoiminta alla ja kohta 5.2). Minimipitoisuudet on määritettävä 2–4 viikon kuluttua samanaikaisesti annettavan CYP3A4-indusioijan aloittamisen tai annosmuutoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), koska indusioitujen entsyymien luontainen hajoamisaika on otettava huomioon.

Everolimuusipitoisuuksien seuranta verestä, validoitua määrittämenetelmää käyttäen, on harkittavissa oleva **vaihtoehto** potilailla, jotka saavat hoitoa tuberoosiskleroosiin (TSC) liittyvään munuaisten angiomyolipoomaan (ks. kohta 5.1) sen jälkeen, kun heidän hoitoonsa on lisätty CYP3A4:n indusioija tai estäjä tai kun on muutettu jotain tällaisten lääkkeiden yhteiskäytössä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), tai silloin, kun maksan tilassa on tapahtunut jokin muutos (Child-Pugh-luokka) (ks. kohta Maksan vajaatoiminta alla ja kohta 5.2).

Pitoisuuksien seurantaan on mahdollisuuksien mukaan käytettävä samaa määrittämenetelmää ja laboratoriota koko hoidon ajan.

Lääkemuodon vaihtaminen

Votubia on saatavana kahtena lääkehoitona: tabletteina ja dispergoituvina tabletteina. Votubia-tabletit ja Votubia dispergoituvat tabletit **eivät** ole vaihtokelpoisia keskenään. Näitä kahta lääkehoitoa ei saa yhdistää halutun annoksen saamiseksi. Hoidossa on käytettävä johdonmukaisesti samaa lääkehoitoa hoidettavan käyttöaiheen mukaisesti.

Lääkemuotoa vaihdettaessa annos mukautetaan lähimpään uuden lääkehoiton milligramma-vahvuuteen ja everolimuusin pitoisuus veressä pitää määrittää viimeistään viikon kuluttua (ks. kohta ”Lääkeainepitoisuuksien seuranta” ylläällä).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Potilaat, joilla on tuberoosiskleroosiin liittyvä munuaisten angiomyolipooma:

- lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A): suositeltu annos on 7,5 mg vuorokaudessa.
- keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B): suositeltu annos on 5 mg vuorokaudessa.
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C): Votubiaa suositellaan vain, jos toivottu hyöty on suurempi kuin lääkkeen käytöstä aiheutuva riski. Tässä tapauksessa 2,5 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annosta on muutettava, jos potilaan maksan toimintakyky (Child-Pugh-luokka) muuttuu hoidon aikana.

Potilaat, joilla on tuberoosiskleroosiin liittyvä SEGA:

< 18-vuotiaat potilaat:

Votubiaa ei suositella alle 18-vuotiaille tuberoosiskleroosia sairastaville potilaille, joilla on SEGA ja maksan vajaatoiminta.

≥18-vuotiaat potilaat:

- lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A): 75 % suositellusta aloitusannoksesta laskettuna ihon pinta-alan mukaan (pyöristettynä lähimpään vahvuuteen)
- keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B): 50 % suositellusta aloitusannoksesta laskettuna ihon pinta-alan mukaan (pyöristettynä lähimpään vahvuuteen)
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C): Votubiaa suositellaan vain, jos hyöty on suurempi kuin riskit. Tässä tapauksessa annos ei saa ylittää 25% ihon pinta-alan mukaan (pyöristettynä lähimpään vahvuuteen) lasketusta annoksesta.

Everolimuusin minimipitoisuudet kokoveressä pitää määrittää ainakin viikon kuluttua maksan tilan (Child-Pugh-luokan) muuttumisesta.

Pediatriset potilaat

Votubia-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten tuberoosiskleroosiin liittyvän munuaisten angiomyolipooman hoidossa ei ole varmistettu lapsilla, joilla ei ollut SEGA:a. Tietoja ei ole saatavilla.

Votubia-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokineettistä profiilia alle 1 vuoden ikäisten lasten, joilla on sekä tuberoosiskleroosi että SEGA, hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Kliinisten tutkimusten tuloksissa ei havaittu Votubia-valmisteen vaikutusta kasvuun ja murrosiän kehitykseen.

Antotapa

Votubia täytyy ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä, säännönmukaisesti joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Votubia-tabletit on nieltävä kokonaisina vesilasillisen kanssa. Niitä ei saa pureskella eikä murskata. Jos potilas, jolla on sekä tuberoosiskleroosi että SEGA, ei kykene nielemään Votubia-tabletteja, ne voidaan liuottaa kokonaan noin 30 ml vettä sisältävässä lasissa, kevyesti sekoittamalla kunnes tabletti/tabletit ovat kokonaan hajonneet (n. 7 minuuttia) juuri ennen juomista. Kun liuos on nielty, täytyy lasiin mahdolliset jääneet lääkejäämät liuottaa uudelleen yhtä suureen määrään vettä ja niellä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille rapamysiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamysiini johdosten kuten everolimuusin luokkavaikutus. Ei-infektioperäistä pneumoniittia (myös interstitiaalista keuhkosairautta) kuvattiin hyvin yleisesti everolimuusihoitoa saaneilla pitkälle edennyt munuaissyöpää sairastaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jotkut tapaukset olivat vakavia, ja harvinaisissa tapauksissa tilanne johti kuolemaan. Ei-infektioperäisen pneumoniitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä hengitystieoireita ja löydöksiä kuten hypoksiaa, pleuraeffuusiota, yskää tai hengenahdistusta ja jos infektion, kasvaimen ja muiden lääkehoitoon liittymättömien syiden mahdollisuus on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla. Opportunistiset infektiot kuten pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuume (PJP, PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnoosissa (ks. kohta ”Infektiot” alla). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista uusista hengitystieoireista ja hengitystieoireiden pahenemisesta.

Jos potilaalle kehittyy ei-infektioperäiseen pneumoniittiin viittaavia radiologisia muutoksia, mutta oireita on vähän tai ei lainkaan, hän voi jatkaa Votubia-hoitoa ilman annosmuutoksia. Jos oireet ovat keskivaikeita, on harkittava hoidon keskeyttämistä, kunnes oireet lievittyvät. Kortikosteroidien käyttö voi olla aiheellista. Votubia-hoito voidaan aloittaa uudelleen noin 50 % aiempaa pienemmällä vuorokausiannoksella.

Jos ei-infektioperäisen pneumoniitin oireet ovat vaikeita, Votubia-hoito tulee lopettaa ja kortikosteroidien käyttö voi olla aiheellista, kunnes kliiniset oireet lievittyvät. Votubia-hoito voidaan aloittaa uudelleen noin 50 % aiempaa pienemmällä vuorokausiannoksella yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta riippuen.

Potilaat, jotka tarvitsevat kortikosteroideja ei-infektioperäiseen pneumoniitin hoitoon, saattavat tarvita pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumeen (PJP, PCP) estohoitoa.

Infektiot

Everolimuusilla on immunosuppressiivisia vaikutuksia, ja se saattaa altistaa potilaan bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioille, myös opportunisti-infektioille (ks. kohta 4.8). Everolimuusia käyttävillä potilailla on kuvattu paikallisia ja systeemisiä infektioita, kuten keuhkokuumetta, muita bakteeri-infektioita, invasiivisia sieni-infektioita, kuten aspergilloosia, kandidiaasia tai pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumetta (PJP, PCP) ja virusinfektioita kuten hepatiitti B-viruksen uudelleen aktivoitumista. Jotkut näistä infektioista olivat vaikeita (esim. johtivat verenmyrkytykseen [mukaan lukien septinen shokki], hengitysvajaukseen tai maksan vajaatoimintaan) ja johtivat joissakin tapauksissa kuolemaan niin aikuisilla kuin pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Lääkäreiden ja potilaiden tulee olla tietoisia infektoriskin suurenemisesta Votubia-hoidon aikana. Potilaalla entuudestaan olevat infektiot tulee hoitaa asianmukaisesti ja saada hoidettua täysin ennen Votubia-hoidon aloittamista. Votubia-hoidon aikana tulee seurata tilannetta mahdollisten infektio-oireiden ja löydösten varalta: jos infektiodiagnoosi tehdään, tulee asianmukainen hoito aloittaa viipymättä ja harkita Votubia-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Jos potilaalla todetaan invasiivinen systeeminen sieni-infektio, Votubia-hoito tulee lopettaa heti ja pysyvästi, ja potilaalle tulee antaa asianmukaista antimykoottista hoitoa.

Pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumeetapauksia (PJP, PCP), jotkut kuolemaan johtavia, on raportoitu everolimuusia saavilla potilailla. PJP/PCP-tapauksiin voi liittyä yhdistelmäkäyttöä kortikosteroidihoitoon tai muuhun immunosuppressiiviseen hoitoon. PJP/PCP estohoitoa on harkittava, kun yhdistelmähoitoja kortikosteroidien tai muiden immunosuppressanttien kanssa on tarpeen käyttää.

Yliherkkyysoireet

Everolimuusin käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät seuraavina oireina (mutta eivät rajoitu niihin): anafylaksia, hengenahdistus, punoitus, rintakipu tai angioödeema (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon saattaa liittyä hengitystoiminnan heikkenemistä) (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioedeemalle (esim. hengitysteiden tai kielen turvotukselle sekä siihen mahdollisesti liittyville hengitysvaikeuksille) voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.5).

Suutulehdus

Votubia-hoitoa saavilla potilailla suutulehdus, mukaan lukien suun haavaumat ja suun limakalvotulehdus, on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Suutulehdus ilmenee useimmiten ensimmäisten 8 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Yksihaarisessa tutkimuksessa Afinitoria (everolimuusi) ja eksemestaania saaneilla postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla havaittiin, että alkoholiton kortikosteroidia sisältävä oraalihoito saattaa vähentää suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutulehduksen hoitoon voi siten kuulua paikallishoitona, kuten alkoholittoman kortikosteroidia sisältävän oraalihoiton, profylaktinen (aikuisilla) ja/tai terapeutinen käyttö. Alkoholia, vetyperoksidia, jodia ja timjamijohdannaisia sisältävien suuhuuhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seuranta sieni-infektioiden varalta sekä niiden hoitoa suositellaan erityisesti potilailla, joita hoidetaan kortikosteroidipohjaisilla lääkevalmisteilla. Sienilääkkeitä ei tule käyttää, ellei potilaalla ole todettu sieni-infektiota (ks. kohta 4.5).

Verenvuodot

Vakavia verenvuototapauksia, joista jotkin ovat johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu everolimuusia syövän hoitoon saaneilla potilailla. Yhtäkään vakavaa munuaisverenvuotoa ei ole raportoitu tuberoosiskleroosin hoidossa.

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita Votubialla, etenkin, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia vaikuttavia aineita, joiden tiedetään vaikuttavan verihiutaleiden toimintaan tai jotka saattavat lisätä verenvuodon riskiä. Sama koskee potilaita, joilla on aiemmin ilmennyt verenvuotoon liittyviä häiriöitä. Hoitoalan ammattilaisten ja potilaiden on oltava valppaina mahdollisten verenvuotoon liittyvien merkkien ja oireiden varalta koko tämän lääkehoidon ajan ja etenkin tapauksissa, joissa käyttöön liittyy verenvuodolle altistavia riskitekijöitä.

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvät tapahtumat

Votubia-hoitoa saaneilla potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintatapauksia (munuaisten äkillinen vajaatoiminta mukaan lukien), joista jotkut olivat kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Potilaiden munuaistoimintaa on seurattava erityisesti, jos potilailla on muita riskitekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Laboratoriotutkimukset ja seuranta

Munuaistoiminta

Votubia-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista, joka oli yleensä lievää, sekä proteinuriaa (ks. kohta 4.8). Potilaan munuaistoiminnan seuranta mm. veren ureatypen, virtsan proteiinin tai seerumin kreatiniinin mittauksin suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Veren glukoosiarvot

Votubia-valmistetta käyttävillä potilailla on ilmoitettu hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Potilaan paastoglukoosiarvojen seuranta suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen. Potilaita, jotka käyttävät Votubia-valmisteen kanssa jotakin muuta hyperglykemiaa mahdollisesti aiheuttavaa lääkevalmistetta, suositellaan seurattavan useammin. Ennen Votubia-hoidon aloittamista verensokeri tulee saada optimaaliseen hoitotasapainoon, mikäli mahdollista.

Veren lipidiarvot

Dyslipidemiaa (mukaan lukien hyperkolesterolemiaa ja hypertriglyseridemiaa) on ilmoitettu Votubia-valmistetta käyttävillä potilailla. Veren kolesteroli- ja triglyseridiarvojen seuranta suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen.

Hematologiset määritykset

Votubia-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofiili- ja verihiutalearvojen pienenemistä (ks. kohta 4.8). Potilaan täydellisen verenkuvan seuranta suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumppuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos **kohtalaisen voimakkaan** CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Everolimuusin minimipitoisuuksien seuranta ja Votubia-annoksen muuttamista saatetaan tarvita (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4/P-gp -estäjien samanaikainen käyttö suurentaa plasman everolimuusipitoisuuksia huomattavasti (ks. kohta 4.5). Nykyiset tiedot eivät riitä kyseistä tilannetta koskevien annostussuositusten antamiseen. Näin ollen Votubian ja **voimakkaiden** estäjien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Mahdollisten yhteisvaikutuksien takia varovaisuutta on noudatettava, kun Votubia-valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi. Jos Votubia-valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. pimotsidi, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, kinidiini, ergotalkaloidijohdannaiset tai karbamatsepiini), potilasta tulee seurata suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin valmisteyhteenvedossa mainittujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Votubian käyttöä ei suositella:

- **≥18-vuotiaille potilaille**, joilla on samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) ellei potentiaalinen hyöty ole suurempi kuin riskit (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- **<18-vuotiaille potilaille, joilla on SEGA** ja samanaikaisesti maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A, B ja C) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Rokotukset

Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Votubia-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Jos potilas on SEGA:ta sairastava lapsi eikä välitön hoito ole tarpeen, hänelle on hyvä antaa kaikki suositeltavaan lapsuusiän rokotusohjelmaan kuuluvat, eläviä viruksia sisältävät rokotteet ennen hoidon aloittamista paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Haavojen paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Haavojen huono paraneminen on rapamysiinijohdosten kuten Votubian luokkavaikutus. Votubian perioperatiivisessa käytössä tulee siis noudattaa varovaisuutta.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sädehoitoon liittyvät komplikaatiot

Vakavia ja vaikeita sädereaktioita (kuten säde-esofagiitti, sädepneumoniitti ja ihon sädevauriot), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on ilmoitettu käytettäessä everolimuusia sädehoidon aikana tai pian sen jälkeen. Sädehoidon toksisuutta voimistavan vaikutuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät everolimuusia lyhyen ajan sisällä sädehoidosta.

Sädereaktion uusiutumisoireyhtymää on myös ilmoitettu sädehoitoa aiemmin saaneilla everolimuusin käyttäjillä. Uusiutumisoireyhtymätapauksissa on harkittava everolimuusihoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi on CYP3A4:n substraatti ja myös P-gp:n substraatti ja kohtalainen estäjä. CYP3A4- ja/tai P-gp-toimintaan vaikuttavat valmisteet saattavat siis vaikuttaa everolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. Everolimuusi on kilpaileva CYP3A4-estäjä ja palautuva CYP2D6-estäjä *in vitro*.

Tunnettuja ja teoreettisia yhteisvaikutuksia joidenkin CYP3A4- tai P-gp-estäjien ja induktorien kanssa on lueteltu alla Taulukossa 2.

CYP3A4- ja P-gp-estäjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuuksia

CYP3A4- tai P-gp-estäjät voivat suurentaa everolimuusipitoisuutta veressä hidastamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

CYP3A4- ja P-gp-induktorit, jotka pienentävät everolimuusipitoisuuksia

CYP3A4- tai P-gp-indusoiijat voivat pienentää everolimuusipitoisuutta veressä voimistamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

Taulukko 2 Muiden lääkeaineiden vaikutukset everolimuusiin

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusiin AUC-/C _{max} -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suositukset yhteiskäytölle
Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
Ketokonatsoli	AUC ↑15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6-7,0)	Votubian ja voimakkaiden CYP3A4- tai P-gp-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
Telitromysiini, klaritromysiini		
Nefatsodoni		
Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri		
Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
Erytromysiini	AUC ↑4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9-3,5)	Jos kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Votubian kanssa on välttämätöntä, siinä tulee noudattaa varovaisuutta. <i>Potilaat, joilla on TSC:hen liittyvä munuaisten angiomyolipooma:</i> Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän tai P-gp-estäjän, on harkittava annoksen pienentämistä 5 mg:aan tai 2,5 mg:aan vuorokaudessa. Tästä annosmuutoksesta ei kuitenkaan ole kliinisiä tietoja. Yksilöllisen vaihtelun vuoksi suositellut annosmuutokset eivät välttämättä ole kaikille potilaille optimaalisia, joten potilasta tulee seurata tarkoin haittavaikutusten varalta. Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän
Imatinibi	AUC ↑ 3,7-kertaiseksi C _{max} ↑ 2,2-kertaiseksi	
Verapamiili	AUC ↑3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-6,3) C _{max} ↑2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-3,8)	

Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-2,6)	käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2 - 3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle (ks. lisäksi Lääkeainepitoisuuksien seuranta kohdassa 4.2). <i>Potilaat, joilla on TSC:hen liittyvä SEGA:</i> Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän tai P-gp estäjän, vuorokausiannosta on pienennettävä noin 50 %:lla. Annosta saatetaan joutua pienentämään edelleen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää ainakin viikon kuluttua kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- tai P-gp-estäjän aloittamisesta. Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2 - 3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle. Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää ainakin viikkoa myöhemmin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Kannabidioli (P-gp-estäjä)	AUC ↑ 2,5-kertainen C _{max} ↑ 2,5-kertainen	Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- tai P-gp-estäjän aloittamisesta. Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2 - 3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle. Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää ainakin viikkoa myöhemmin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Diltiatseemi	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Dronedaroni	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Greippimehu tai muut elintarvikkeet, jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).	Yhteiskäyttöä tulee välttää.

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4-induktorit		
Rifampisiini	AUC ↓63 % (vaihteluväli 0-80 %) C _{max} ↓58 % (vaihteluväli 10-70 %)	Voimakkaiden CYP3A4-induktorien samanaikaista käyttöä tulee välttää. <i>Potilaat, joilla on TSC:hen liittyvä munuaisten angiomyolipooma:</i> Jos potilas tarvitsee voimakasta CYP3A4-induktorin samanaikaista käyttöä, on harkittava 10 mg Votubia-päiväannoksen nostamista 20 mg päiväannokseen asti, nostaen 5 mg tai vähemmän kerrallaan 4. ja 8. päivänä induktorin käytön aloittamisen jälkeen. Tämän Votubia-annoksen pitäisi säätää AUC-arvot induktorien käyttöä edeltävälle tasolle. Tästä annoksen säätämisestä ei kuitenkaan ole mitään kliinistä näyttöä. Mikäli induktorihoito lopetetaan, on harkittava vähintään 3 - 5 päivän mittaista jaksoa (kohtuullinen aika entsyymitoiminnan normalisoitumiseen) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle (ks. lisäksi Lääkeainepitoisuuksien seuranta kohdassa 4.2). <i>Potilaat, joilla on TSC:hen liittyvä SEGA:</i> Jos potilas saa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-induktoria, Votubia-annosta saatetaan joutua suurentamaan, jotta altistus on sama kuin potilailla, jotka eivät käytä voimakkaita induktoreja. Annosta pitää säätää siten, että minimipitoisuus on 5-15 ng/ml. Jos pitoisuus on pienempi kuin 5 mg/ml, vuorokausiannosta voidaan nostaa 2,5 mg:lla 2 viikon välein. Minimipitoisuus on määritettävä ja haittavaikutukset arvioitava ennen annoksen suurentamista.
Deksametasoni	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini)	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Efavirentsi, nevirapiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	

		Toisen voimakkaan CYP3A4-induktorin lisääminen potilaan samanaikaiseen hoitoon ei välttämättä edellytä uusia annosmuutoksia. Everolimuusin minimipitoisuudet arvioidaan 2 viikon kuluttua uuden induktorin käytön aloittamisesta. Annosta muutetaan 2,5 mg kerrallaan, jotta minimipitoisuudet pysyvät tavoitealueella. Jos potilas käyttää useita voimakkaita CYP3A4-induktoreja, yhden induktorin käytön lopettaminen ei välttämättä edellytä uusia annosmuutoksia. Everolimuusin minimipitoisuudet arvioidaan 2 viikon kuluttua siitä, kun yksi voimakkaista CYP3A4-induktoreista on lopetettu. Jos kaikkien voimakkaiden induktorien käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 3 - 5 päivän mittaista jaksoa (kohtuullinen aika entsyymitoiminnan normalisoitumiseen) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle. Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää 2–4 viikon kuluttua, koska indusoitujen entsyymien luontainen hajoamisaika on otettava huomioon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Huomattavasti matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää everolimuusihoitoon aikana.

Aineet, joiden pitoisuutta plasmassa everolimuusi saattaa muuttaa

In vitro -tulosten perusteella 10 mg oraalisen vuorokausiannoksen jälkeiset systeemiset pitoisuudet ovat sitä luokkaa, että P-gp:n, CYP3A4:n ja CYP2D6:n esto on epätodennäköinen. CYP3A4:n ja P-gp:n estoa suolessa ei voida kuitenkaan poissulkea. Yhteisvaikutustutkimus terveillä tutkimushenkilöillä osoitti, että samanaikaisesti everolimuusin kanssa suun kautta otettu annos midatsolaamia, joka on herkkä CYP3A-substraatin tunnistin, nosti midatsolaamin C_{max} -pitoisuutta 25 % ja midatsolaamin $AUC_{(0-inf)}$ -pitoisuutta 30 %. Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti everolimuusin aiheuttamasta, suolistossa olevan CYP3A4:n estosta, joten everolimuusi saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta annettavien CYP3A4-substraattien hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettaville CYP3A4-substraateille ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.4).

EXIST-3-tutkimuksessa (tutkimus CRAD001M2304) everolimuusi suurensi karbamatsepiini- ja klobatsaamiepilepsialääkkeiden ja klobatsaamin metaboliitin N-desmetyyliklobatsaamin ennen lääkeannosta mitattuja pitoisuuksia noin 10 %. Näiden epilepsialääkkeiden annosta edeltävien pitoisuuksien suureneminen ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää. Kapean terapeuttisen leveyden omaavien epilepsialääkkeiden kuten karbamatsepiinin kohdalla voidaan kuitenkin harkita

annosmuutoksia. Everolimuusilla ei ollut vaikutusta niiden epilepsialääkkeiden annosta edeltäviin pitoisuuksiin, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja (klonatsepaami, diatsepaami, felbamaatti ja tsonisamidi).

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioedeemalle voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Rokotukset

Rokotuksella aikaansaatava immuunivaste saattaa heikentyä, joten rokotusten teho voi olla tavanomaista huonompi Votubia-hoidon aikana. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Votubia-hoidon aikana. Eläviä rokotteita ovat esimerkiksi nenään annettava influenssarokote, tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkorokotteet, peroraalinen poliorokote, BCG-rokote (Bacillus Calmette-Guérin) sekä keltakuume-, vesirokko- ja TY21a-lavantautirokotteet.

Sädehoito

Everolimuusia käyttävillä potilailla on raportoitu sädehoidon toksisuuden voimistumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä (esim. oraallinen, injisoitava tai implantoitu hormonaalinen ehkäisy ilman estrogeenia, progesteronipohjainen ehkäisy, hysterektomia, munatorviklipsit, täydellinen pidättyväisyys, estomenetelmät, kohdunsisäiset ehkäisyvälineet [IUD] ja/tai naisen/miehen sterilisaatio) everolimuusihoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta.

Miespotilaita ei pidä kieltää yrittämästä lapsen hankkimista.

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja everolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

Everolimuusin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö everolimuusi ihmisen rintamaitoon. Rotalla everolimuusi ja/tai sen metaboliitit erittyvät kuitenkin herkästi maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen everolimuusia käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana, eikä 2 viikon kuluessa viimeisestä otetusta annoksesta.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, onko everolimuusilla nais- ja miespuolisille potilaille hedelmättömyyttä aiheuttavia ominaisuuksia, mutta naispuolisilla potilailla on havaittu sekundaarista amenorreaa ja siihen liittyvää epätasapainoa luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) määrien suhteessa (ks. lisäksi kohta 5.3, jossa kerrotaan prekliinisissä tutkimuksissa todetuista, urosten ja naaraiden lisääntymisjärjestelmiin liittyvistä havainnoista). Prekliinisten löydösten perusteella everolimuusihoido saattaa heikentää miesten sekä naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Votubia-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että varovaisuutta on noudatettava ajaessa tai koneita käytettäessä, jos Votubia-hoidon aikana esiintyy uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Votubian turvallisuusprofiili perustuu kolmeen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun keskeiseen vaiheen III tutkimukseen, joihin kuului kaksoissokkoutettuja ja avoimia hoitojaksoja, ja yhteen satunnaistamattomaan, avoimeen, yksiryhmäiseen vaiheen II tutkimukseen (n = 612; mukana 409 iältään < 18-vuotiaasta potilasta; altistuksen mediaanikesto 36,8 kuukautta [vaihteluväli 0,5–83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa pienen ja suuren everolimuusi-altistuksen käyttöä lisälääkehoitona (pienien minimipitoisuuksien ryhmä [low trough, LT], pitoisuuksien vaihteluväli 3-7 ng/ml [n = 117], ja suurten minimipitoisuuksien ryhmä [high trough, HT], pitoisuuksien vaihteluväli 9-15 ng/ml [n = 130]) verrattiin lumelääkkeeseen (n = 119) TSC-potilailla, joilla oli vaikeahoitoisia paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia ja jotka käyttivät 1–3 epilepsialääkettä. Kaksoissokkoutetun vaiheen mediaanikesto oli 18 viikkoa. Kumulatiivisen Votubia-altistuksen (361 potilasta, jotka ottivat ainakin yhden everolimuusiannoksen) mediaanikesto oli 30,4 kuukautta (vaihteluväli 0,5–48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu, vaiheen III tutkimus, jossa everolimuusia (n = 79) verrattiin lumelääkkeeseen (n = 39) potilailla, joilla oli joko TSC ja munuaisten angiomyolipooma (n = 113) tai satunnaisesti esiintyvä lymfangioleiomyomatoosi (LAM) ja munuaisten angiomyolipooma (n = 5). Sokkoutetun tutkimuslääkityksen mediaanikesto Votubiaa saaneilla potilailla oli 48,1 viikkoa (vaihteluväli: 2 - 115) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 45,0 viikkoa (vaihteluväli: 9 - 115). Kumulatiivisen Votubia-altistuksen (112 potilasta, jotka ottivat ainakin yhden everolimuusiannoksen) mediaanikesto oli 46,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,5 – 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu, vaiheen III tutkimus, jossa everolimuusia (n = 78) verrattiin lumelääkkeeseen (n = 39) TSC:tä ja siihen liittyvää SEGA:ta sairastavilla potilailla, potilaiden iästä riippumatta. Sokkoutetun tutkimuslääkehoidon keston mediaani oli 52,2 viikkoa (vaihteluväli: 24 - 89) Votubia-valmistetta saaneilla ja 46,6 viikkoa (vaihteluväli: 14 - 88) lumelääkettä saaneilla. Kumulatiivisen Votubia-altistuksen (111 potilasta, jotka ottivat ainakin yhden everolimuusiannoksen) mediaanikesto oli 47,1 kuukautta (vaihteluväli: 1,9 – 58,3).
- **CRAD001C2485:** Kyseessä oli prospektiivinen, avoin, yksihaarainen vaiheen II everolimuusitutkimus SEGA:ta sairastavilla potilailla (n = 28). Altistuksen keston mediaani oli 67,8 kuukautta (vaihteluväli 4,7 - 83,2).

Alla kuvataan haittatapahtumat, joiden katsotaan liittyneen Votubian käyttöön (haittavaikutukset). Tiedot perustuvat kaikkien edellä mainituissa tutkimuksissa ilmoitettujen haittatapahtumien läpikäyntiin ja lääketieteelliseen arviointiin.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys $\geq 1/10$) yhdistetyistä turvallisuustiedoista ovat (vähenevässä järjestyksessä): suutulehdus, kuume, nenänielutulehdus, ripuli, ylähengitysteiden tulehdus, oksentelu, yskä, ihottuma, päänsärky, amenorrea, akne, keuhkokuume, virtsatieinfektio, sinuiitti, kuukautisten epäsäännöllisyys, nielutulehdus, ruokahalun heikkeneminen, uupumus, hyperkolesterolemia ja kohonnut verenpaine.

Yleisimmin ilmoitettuja, vaikeusasteen 3-4 haittavaikutuksia (esiintymistiheys $\geq 1\%$) olivat keuhkokuume, suutulehdus, amenorrea, neutropenia, kuume, kuukautisten epäsäännöllisyys, hypofosfatemia, ripuli ja selluliitti. Vaikeusasteet on määritelty haittavaikutusten yleisten toksisuus-kriteerien (CTCAE) versioiden 3.0 ja 4.03 mukaan.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 3 kuvataan kolmessa TSC-tutkimuksessa everolimuusia saaneista potilaista yhdistettyjen tietojen perusteella lasketut haittavaikutusten ilmaantuvuudet (mukaan lukien sekä kaksoissokkoutettu vaihe että avoin jatkotutkimusvaihe aina, kun mahdollista). Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 TSC-tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Nenänielutulehdus, ylähengitysteiden tulehdus, keuhkokuume ^a , virtsatieinfektio, sinuiitti, nielutulehdus
Yleiset	Välikorvatulehdus, ihonalaisen kudoksen tulehdus, streptokokkien aiheuttama nielutulehdus, virusgastroenteriitti, ientulehdus
Melko harvinaiset	Vyöruusu, sepsis, virusbronkiitti
Veri ja imukudos	
Yleiset	Anemia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, lymfopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Ruokahalun heikkeneminen, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Unettomuus, vihamielisyys, ärtyneisyys
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Melko harvinaiset	Makuhäiriö
Verisuonisto	
Hyvin yleiset	Kohonnut verenpaine
Yleiset	Lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Yskä
Yleiset	Nenäverenvuoto, pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Suutulehdus ^b , ripuli, oksentelu
Yleiset	Ummetus, pahoinvointi, vatsakivut, ilmavaivat, suukipu, gastriitti
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleiset	Ihottuma ^c , akne
Yleiset	Ihon kuivuus, aknea muistuttava ihotulehdus, kutina, hiustenlähtö
Melko harvinaiset	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset	Rabdomyolyyysi
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset	Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin yleiset	Amenorrea ^d , epäsäännölliset kuukautiset ^d
Yleiset	Runsas kuukautisvuoto, munasarjakysta, emätinverenvuoto
Melko harvinaiset	Kuukautisten viivästyminen ^d

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kuume, väsymys
Tutkimukset	
Yleiset	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen luteinisoivan hormonin määrän lisääntyminen, painon lasku
Melko harvinainen	Veren follikkeleita stimuloivan hormonin määrän lisääntyminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Tuntematon ^e	Sädereaktion uusiutumisoireyhtymä, sädereaktion voimistuminen
^a	Kattaa pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumeetapaukset (PJP, PCP)
^b	Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, suun haavautumisen, aftoosisen haavauman; (yleinen) kielen haavautumisen, huulen haavautumisen ja (melko harvinainen) ien kivun, kielitulehduksen
^c	Kattaa (hyvin yleinen) ihottuman, (yleinen) punoittavan ihottuman, punoituksen ja (melko harvinainen) yleistyneen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman
^d	Yleisyysluokittelu perustuu hoidon aikana 10-55 –vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin
^e	Haittavaikutus havaittu markkinoille tulon jälkeen.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kliinisissä tutkimuksissa everolimuusin käyttöön on liittynyt vakavaa hepatiitti B-viruksen uudelleenaktivoitumista, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Immunosuppression aikana infektion uudelleen aktivoituminen on odotettu reaktio.

Sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa haittatapahtumaraporteissa everolimuusi on yhdistetty munuaisten vajaatoimintatapauksiin (kuolemaan johtavia tapauksia mukaan lukien), proteinuriaan ja seerumin kreatiniiniarvojen suurentumiseen. Munuaistoiminnan seuraamista on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa everolimuusiin on liittynyt verenvuototapahtumia. Harvoissa tapauksissa nämä ovat syöpäpotilaiden osalta johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4). Vakavia munuaisten verenvuototapahtumia ei ole raportoitu TSC:n hoidossa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumetta (PJP, PCP), jotkut kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.4).

Muita merkityksellisiä onkologisissa kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa haittatapahtumaraporteissa todettuja haittavaikutuksia olivat sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia, syvä laskimotukos, heikentynyt haavan paraneminen ja hyperglykemia.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen kertyneissä spontaaniraporteissa on ilmoitettu angioedeemaa sekä samanaikaisen ACE:n estäjien käytön yhteydessä että ilman näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä (ks. kohta 4.4)

Pediatriset potilaat

Vaiheen II pivotaalitutkimukseen osallistuneista SEGA-potilaista 22 potilasta 28:sta olivat alle 18-vuotiaita. Vaiheen III pivotaalitutkimuksessa 101 SEGA-potilasta 117:sta tutkitusta oli alle 18-vuotiaita. TSC-potilaiden vaikeahoitoisten epilepsiakohtausten hoitoa koskeneessa vaiheen III pivotaalitutkimuksessa 299 potilasta 366:sta oli alle 18-vuotiaita. Kaiken kaikkiaan lapsilla ja nuorilla ilmaantuvien haittavaikutusreaktioiden laatu, frekvenssi ja vakavuusaste on yleensä vastannut aikuisilla todettua, lukuun ottamatta infektioita, joita raportoitiin useammin ja vakavuusasteeltaan vakavampia alle 6-vuotiailla lapsilla. Alle 6-vuotiaista potilaista kaiken kaikkiaan 49 potilaalla 137 potilaasta (36 %) raportoitiin vaikeusasteen 3-4 infektioita. Vastaavasti 6- < 18-vuotiaista potilaista 53 potilaalla 272 potilaasta (19 %) ja yli 18-vuotiaista potilaista 27 potilaalla 203 potilaasta (13 %) raportoitiin vaikeusasteen 3-4 infektioita. Kaksi kuolemaan johtanutta infektiota raportoitiin 409 potilaan joukossa alle 18-vuotiaita everolimuusihoitoa saavia potilaita.

Läkkäät

Onkologian yhdistettyjen turvallisuustietojen mukaan 37 % everolimuusilla hoidetuista potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Niiden onkologiapotilaiden lukumäärä, jotka keskeyttivät everolimuusi-hoidon haittavaikutusten vuoksi oli suurempi potilailla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita (20 % vs. 13 %). Yleisimmät hoidon keskeytymiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus mukaan lukien), väsymys, hengitysvaikeudet, ja suutulehdus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ilmoitettuja yliannostustapauksia on hyvin vähän. Aikuispopulaatiossa akuutti siedettävyys on ollut hyväksyttävää enintään 70 mg kerta-annoksia annettaessa.

Kun epäillään yliannostusta, on tärkeää määrittää everolimuusin pitoisuus veressä. Kaikissa yliannostustapauksissa pitää ryhtyä tavanomaisiin tukitoimiin. Dialyysi ei poista everolimuusia merkityksellisessä määrin (alle 10 % poistui 6 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana).

Pediatriset potilaat

Pieni määrä lapsipotilaita on altistunut yli 10 mg/m²/vrk annoksille. Näissä tapauksissa ei ole ilmoitettu akuutin toksisuuden merkkejä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EG02

Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on selektiivinen mTOR-estäjä (nisäkkään rapamysiinin kohde). mTOR on solun toiminnan kannalta keskeinen seriini-treoniini-kinaasi, jonka toiminnan tiedetään olevan yliaktiivista monissa ihmisen syövässä. Everolimuusi sitoutuu solunsäiseen FKBP-12-proteiiniin ja muodostaa mTOR 1:n toimintaa estävän kompleksin (mTORC1:n). mTORC1-signaalointireitin estyminen häiritsee translaatiota ja proteiinisynteesiä vähentämällä ribosomaalisen S6-proteiinikinaasin (S6K1) ja eukaryoottien elongaatiotekijä 4E:tä sitovan proteiinin (4EBP-1) toimintaa. Molemmat proteiinit säätelevät solusykliin, angiogeneesiin ja glykolyysiin osallistuvien proteiinien toimintaa. Everolimuusi voi pienentää verisuoniendoteelin kasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia. Tuberoosiskleroosipotilailla everolimuusihoito suurentaa VEGF-A-pitoisuuksia ja pienentää VEGF-D-pitoisuuksia. Everolimuusi estää tehokkaasti kasvainsolujen, endoteelisolujen, fibroblastien ja verisuonten sileiden lihassolujen kasvua ja jakautumista, ja sen on osoitettu vähentävän kiinteissä kasvaimissa tapahtuvaa glykolyysiä *in vitro* ja *in vivo*.

Syöpäkasvaimia ehkäisevien kasvurajoitegeenien tuberiini-skleroosikompleksit 1 ja 2 (TSC1, TSC2) ovat mTORC1:n signaloinnin kaksi keskeisintä säätelijää. TSC1:n tai TSC2:n toiminnan heikentyminen johtaa mTORC1-kompleksin aktivoitumiseen vaikuttaviin Ras-GTPaaseihin kuuluvan Rheb-GTP:n pitoisuuden suurenemiseen. mTORC1:n aktivoituminen johtaa alavirran puoleisen signalointikaskadin aktivoitumiseen, mukaan lukien S6-kinaasit. TSC-oireyhtymässä TSC1- tai TSC2-geenin inaktivoivat mutaatiot johtavat hamartoomien muodostumiseen kaikkialla kehossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

TSC:hen liittyvä munuaisten angiomyolipooma

EXIST-2 (CRAD001M2302-tutkimus) oli satunnaistettu, kontrolloitu vaiheen III tutkimus Votubian tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi TSC:tä ja munuaisten angiomyolipoomaa sairastavilla potilailla. Tutkimukseen mukaan otetuista edellytyksenä oli vähintään yksi TT/MRI-kuvauksessa (paikallisen radiologisen tutkimuksen perusteella) todennettu pisimmältä läpimitaltaan ≥ 3 cm angiomyolipooma.

Ensisijainen tehon vastemuuttuja oli angiomyolipooman vasteprocentti, joka perustui keskitetysti riippumattoman radiologin arvioon. Analyysi stratifioitiin satunnaistamishetkellä käytettyjen entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden mukaan (kyllä/ei).

Toissijaisia keskeisiä vastemuuttujia olivat aika angiomyolipooman etenemiseen ja iholeesioiden vasteprocentti.

Yhteensä satunnaistettiin 118 potilasta, joista 79 sai Votubiaa 10 mg vuorokaudessa ja 39 sai lumelääkettä. Mediaani-ikä oli 31 vuotta (vaihteluväli: 18–61 vuotta; 46,6 % potilaista oli <30-vuotiaita aloittaessaan tutkimuksen), 33,9 % oli miehiä ja 89,0 % oli valkoihoisia. Tutkimukseen mukaan otetuista potilaista 83,1 %:lla oli kooltaan ≥ 4 cm angiomyolipoomia (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 %:lla oli molemminpuolisia angiomyolipoomia ja 39,0 %:lle oli aiemmin tehty munuaisembolisaatio/nefrektomia, 96,6 %:lla oli tutkimuksen aloittaessaan iholeesioita ja 44,1 %:lla oli tutkimussuunnitelman mukainen SEGA (vähintään yksi pisimmältä kooltaan ≥ 1 cm pituinen SEGA).

Tulokset osoittivat, että ensisijaiseen vastemuuttujaan, eli parhaaseen angiomyolipooman kokonaisvasteeseen, liittyvä tavoite saavutettiin. Parhaan kokonaisvasteen prosenttiosuus oli Votubiaa saaneiden hoitohaarassa 41,8 % (95 % luottamusväli: 30,8 - 53,4) verrattuna 0 %:iin (95 % luottamusväli: 0,0 - 9,0) lumelääkettä saaneiden hoitohaarassa ($p < 0,0001$) (Taulukko 4).

Potilaat, jotka saivat aluksi lumevalmistetta, saivat siirtyä everolimuusihoitoon, kun angiomyolipooma eteni ja kun todettiin, että everolimuusihoito oli lumehoitoa parempi. Lopullisen analyysin ajankohtana (4 vuoden kuluttua viimeisen potilaan satunnaistamisesta) everolimuusialtistuksen mediaanikesto oli 204,1 viikkoa (vaihteluväli 2–278). Angiomyolipooman parhaan kokonaisvasteen prosenttiosuus oli suurentunut 58,0 prosenttiin (95 % luottamusväli: 48,3 - 67,3), ja taudin eteneminen oli pysähtynyt 30,4 %:lla (taulukko 4).

Everolimuusihoitoa tutkimuksen aikana saaneilla potilailla ei ilmoitettu yhtäkään angiomyolipoomaan liittyntä munuaisen poistoa, ja munuaisen embolisaatioita ilmoitettiin vain yksi.

Taulukko 4 **EXIST-2 - Angiomyolipoomavaste**

	Primaarianalyysi ³			Lopullinen analyysi ⁴
	Votubia n = 79	Lumelääke n = 39	p-arvo	Votubia n = 112
Primaarianalyysi				
Angiomyolipoomien vasteprocentti^{1,2} – %	41,8	0	<0,0001	58,0
95 % luottamusväli	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
Paras kokonaisvaste, angiomyolipoomat - %				
Vaste	41,8	0		58,0
Vakaa tauti	40,5	79,5		30,4
Eteneminen	1,3	5,1		0,9
Ei arvioitavissa	16,5	15,4		10,7
¹	Perustuu keskitetysti riippumattoman radiologin arvioon			
²	Angiomyolipoomavasteet vahvistettiin toistamalla kuvaus. Vaste määriteltiin seuraavasti: angiomyolipooman volyymin yhteismäärän pieneneminen ≥ 50 % lähtötilanteesta ja uusien pisimmältä halkaisijaltaan $\geq 1,0$ cm pituisten angiomyolipoomien puuttuminen, munuaistilavuuden >20 % kasvua pienimmästä mitatusta tilavuudesta ei voitu havaita eikä vaikeusasteeltaan ≥ 2 angiomyolipoomiin liittyvää verenvuotoa todeta.			
³	Kaksoissokkovaiheen primaarianalyysi			
⁴	Lopulliseen analyysiin otettiin mukaan lumelääkeryhmästä siirtyneet potilaat; everolimuusialtistuksen mediaanikesto 204,1 viikkoa			

Angiomyolipoomaan liittyvien vastelukujen suhteen hoitotulokset olivat tehon primaarianalyysissä yhdenmukaiset kaikissa arvioiduissa alaryhmissä (entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden käyttö vs. ei käyttöä, sukupuoli, ikä ja rotu).

Lopullisessa analyysissä todettiin, että angiomyolipoomien tilavuus pieneni yhä enemmän Votubia-hoidon pitkittyessä. Viikoilla 12, 96 ja 192 todettiin ≥ 30 %:n pienentymä kasvaimen tilavuudessa 75,0 %:lla, 80,6 %:lla ja 85,2 %:lla hoidetuista potilaista. Samoin ajankohtina todettiin ≥ 50 %:n pienentymä kasvaimen tilavuudessa 44,2 %:lla, 63,3 %:lla ja 68,9 %:lla hoidetuista potilaista.

Mediaaniaika angiomyolipooman etenemiseen oli 11,4 kuukautta lumelääkeryhmässä ja everolimuusiryhmässä tätä ei saavutettu (riskisuhde HR = 0,08; 95 %:in luottamusväli: 0,02 - 0,37; $p < 0,0001$). Etenemistä todettiin 3,8 %:lla potilaista everolimuusiryhmässä verrattuna 20,5 %:iin lumelääkeryhmässä. Arvioidut etenemisvapaiden potilaiden osuudet 6 kuukauden kohdalla olivat 98,4 % everolimuusiryhmässä ja 83,4 % lumelääkeryhmässä. Lopullisen analyysin ajankohtana angiomyolipooman etenemiseen kulunutta mediaaniaikaa ei ollut saavutettu. Angiomyolipooman todettiin edenneen 14,3 %:lla potilaista. Niiden potilaiden osuus, joiden angiomyolipooma ei ollut edennyt, oli 24 kuukauden kohdalla arviolta 91,6 % ja 48 kuukauden kohdalla arviolta 83,1 %.

Primaarianalyysissä iholeesioiden osalta todettiin vasteet 26,0 %:lla (95 %:in luottamusväli: 16,6 - 37,2) Votubiaa saaneista potilaista ja 0 %:lla (95 %:in luottamusväli: 0,0 - 9,5) lumelääkettä saaneista potilaista ($p = 0,0002$). Lopullisen analyysin ajankohtana iholeesioiden vasteprosentti oli suurentunut 68,2 prosenttiin (95 % luottamusväli: 58,5 - 76,9), yhden potilaan ilmoitettiin saavuttaneen vahvistetusti täydellisen vasteen iholeesioiden suhteen eikä yhdenkään potilaan parhaana vasteena ollut taudin eteneminen.

Eksploratiivisessa analyysissä potilailla, joilla oli tuberoosiskleroosi, angiomyolipooma ja SEGA, SEGA-vasteprosentti (niiden potilaiden osuus, joiden kohdelesion tilavuus pieneni ≥ 50 % lähtötilanteesta ilman taudin etenemistä) oli everolimuusiryhmässä primaarianalyysin yhteydessä 10,3 % (vrt. niillä 13 potilaalla, jotka satunnaistettiin lumelääkeryhmään ja joilla oli lähtötilanteessa SEGA-lesio, ei ilmoitettu lainkaan vasteita) ja suureni lopullisen analyysin yhteydessä 48,0 prosenttiin.

EXIST-2-tutkimuksen post-hoc alaryhmäanalyysi (tutkimus CRAD001M2302), joka tehtiin primaarianalyysin ajankohtana, osoitti angiomyolipooman vasteen heikentyneen alle 5 ng/ml:n kynnsarvon (Taulukko 5).

Taulukko 5 **EXIST-2 – Angiomyolipooman vasteluvut ryhmiteltyinä tutkimuksen keskimääräisten C_{min} -pitoisuuskategorioiden mukaan primaarianalyysin ajankohtana**

Keskimääräinen C_{min} -pitoisuuskategoria	Potilaiden lukumäärä	Vasteluku (Response rate)	95 %:in luottamusväli
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099 - 0,501
> 5 ng/ml	42	0,542	0,373 - 0,675
Ero ¹		-0,224	-0,475 - 0,027

¹ Ero on " ≤ 5 ng/ml" miinus " > 5 ng/ml"

TSC:hen liittyvä SEGA

Vaiheen III tutkimus SEGA-potilailla

EXIST-1 (tutkimus CRAD001M2301) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen III monikeskustutkimus, jossa Votubiaa ja lumelääkettä verrattiin. Siihen otettiin SEGA-potilaita iästä riippumatta. Potilaat satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko Votubiaa tai vastaavaa lumelääkettä. Tutkimukseen osallistumiseksi vaadittiin vähintään yksi magneettikuvauksessa havaittu, pisimmältä läpimitaltaan $\geq 1,0$ cm oleva SEGA-lesio (perustuen paikalliseen radiologiseen arviointiin). Lisäksi vaadittiin eri ajankohtana otettua radiologista näyttöä SEGA:n kasvusta, uuden pisimmältä läpimitaltaan $\geq 1,0$ cm olevan SEGA-lesion ilmaantumisesta tai hydrokefalian kehittymisestä tai pahanemisesta.

Primääri tehopäätetapahtuma oli SEGA-vasteprosentti, joka perustui itsenäiseen keskitettyyn radiologiseen arviointiin. Analyysi stratifioitiin alaryhmiin sen mukaan, käyttikö potilas satunnaistamisvaiheessa entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä (kyllä/ei).

Keskeisiä sekundääripäätetapahtumia olivat hierarkkisessa testausjärjestyksessä absoluuttinen muutos kaikkien 24 tunnin EEG:ssä havaittujen kouristustapahtumien esiintymistiheydessä lähtötasosta viikkoon 24 mennessä sekä aika SEGA-lesion etenemiseen ja iholeesioiden vasteprosentti.

Kokonaisuudessaan satunnaistettiin 117 potilasta, joista 78 sai Votubiaa ja 39 lumelääkettä. Tutkimushaarat olivat yleisesti hyvin tasapainossa demografisten tietojen, lähtötason tautitietojen ja aiempien SEGA-hoitojen suhteen. Koko potilaspopulaatiosta 57,3 % oli miespuolisia ja 93,2 % valkoihoisia. Mediaani-ikä tutkimuspopulaatiossa oli 9,5 vuotta (Votubia-haaran väli: 1,0-23,9; lumelääkehaaran väli: 0,8-26,6) 69,2 % potilaista oli 3- <18 -vuotiaita tutkimukseenottohetkellä; 17,1 % oli <3 -vuotiaita tutkimukseenottohetkellä).

Tutkimukseen otetuista potilaista 79,5 %:lla oli molemminpuolinen SEGA, 42,7 %:lla oli ≥ 2 kohde-SEGA-leesiota, 25,6 %:lla kasvaa aivokammion alapinnalle, 9,4 %:lla oli näyttöä syvästä parenkymaalaisesta invaasiosta; 6,8 %:lla oli radiologista näyttöä hydrokefaliasta ja 6,8 %:lle oli tehty aiemmin SEGA:han liittyvä kirurginen toimenpide. 94,0 %:lla potilaista oli iholeesioita lähtö-tilanteessa ja 37,6 %:lla oli munuaisissa kohdeangiomyolipoomaleesioita (vähintään yksi angiomyolipooma pisimmältä läpimitaltaan ≥ 1 cm).

Sokkoutetun hoidon mediaanipituus oli Votubia-ryhmässä 9,6 kuukautta (väli: 5,5-18,1) ja lumeryhmässä 8,3 kuukautta (väli: 3,2-18,3).

Tulokset osoittivat, että Votubia oli parempi kuin lumelääke primääripäätetapahtuman eli parhaan SEGA-kokonaisvasteen suhteen ($p < 0,0001$). Vasteprosentti oli Votubia-ryhmässä 34,6 % (95 % luottamusväli [lv] 24,2; 46,2) ja lumeryhmässä 0 % (95 % lv 0,0; 9,0) (Taulukko 6). Lisäksi aivokammiotilavuus pieneni kaikilla Votubia-ryhmän 8 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa radiologista näyttöä hydrokefaliasta.

Potilaat, jotka saivat aluksi lumevalmistetta, saivat vaihtaa everolimuusihoitoon, kun SEGA eteni ja kun todettiin, että everolimuusihoito oli parempi kuin lumevalmiste. Kaikkia vähintään yhden annoksen everolimuusia saaneita potilaita seurattiin, kunnes lääkevalmisteen käyttö lopetettiin tai potilaat olivat olleet mukana tutkimuksen loppuun. Lopullisen analyysin hetkellä kaikkien tällaisten potilaiden altistuksen keston mediaani oli 204,9 viikkoa (vaihteluväli 8,1 - 253,7). Lopullisessa analyysissä paras SEGA-kokonaisvaste oli suurentunut 57,7 %:iin (95 % lv: 47,9; 67,0).

Yksikään potilaista ei tarvinnut kirurgisia toimenpiteitä SEGA:n vuoksi koko tutkimuksen aikana.

Taulukko 6 EXIST-1 – SEGA vaste

	Primäärianalyysi ³			Lopullinen analyysi ⁴
	Votubia n = 78	Lume n = 39	p-arvo	Votubia n = 111
SEGA-vasteprosentti ^{1,2} - (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
95 % luottamusväli	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Paras SEGA-kokonaisvaste - (%)				
Vaste	34,6	0		57,7
Eteneminen pysähtynyt	62,8	92,3		39,6
Tauti eteni	0	7,7		0
Ei arvioitavissa	2,6	0		2,7

¹ itsenäisen keskitetyn radiologisen arvioinnin mukaan

² SEGA-vaste vahvistettiin toistetuilla kuvauksilla. Vasteen määritelmä oli seuraava: ≥ 50 % pienenemä SEGA-leesioiden yhteistilavuudessa suhteessa lähtötilanteeseen, ei yksiselitteistä pahanemista muissa kuin kohde-SEGA-leesioissa, ei uusia pisimmältä läpimitaltaan ≥ 1 cm kokoisia SEGA-leesioita, ei hydrokefalian kehittymistä eikä pahanemista

³ Primäärianalyysi kaksoissokkoutetusta jaksosta

⁴ Lopullinen analyysi sisältää potilaat, jotka siirtyivät lumeryhmästä; everolimuusialtistuksen keston mediaani oli 204,9 viikkoa

Hoitovaikutukset olivat johdonmukaiset kaikissa arvioituissa alaryhmissä (eli entsyymejä indusoiva epilepsialääke käytössä / ei käytössä, sukupuoli ja ikä) primäärianalyysin hetkellä.

Kaksoissokkoutetun jakson aikana SEGA:n tilavuuden pientyminen oli ilmeistä ensimmäisten 12 viikon Votubia-hoidon aikana: 29,7 %:lla (22/74) tilavuus pieneni ≥ 50 % ja 73,0 %:lla (54/74) potilaista tilavuus pieneni ≥ 30 %. Tilavuus pysyi pienentyneenä viikolle 24, jolloin 41,9 %:lla (31/74) potilaista tilavuus oli pienentynyt ≥ 50 % ja tilavuus oli pienentynyt ≥ 30 prosenttia 78,4 %:lla (58/74).

Tutkimuksessa everolimuusia saaneilla potilailla (n = 111), lumeryhmästä siirtyneet mukaan lukien, jo 12 viikkoa everolimuusihoiton aloittamisesta alkanut kasvainvaste oli säilynyt myöhempinä tarkasteluajankohtina. Niiden potilaiden osuus, joiden SEGA:n tilavuus oli pienentynyt vähintään 50 %, oli 45,9 % (45/98) 96 viikkoa ja 62,1 % (41/66) 192 viikkoa everolimuusihoiton aloittamisesta. Myös niiden potilaiden osuus, joiden SEGA:n tilavuus pieneni vähintään 30 %, oli 71,4 % (70/98) 96 viikkoa ja 77,3 % (51/66) 192 viikkoa everolimuusihoiton aloittamisesta.

Ensimmäisen keskeisen sekundaäripäätetapahtuman eli kouristuskohtausten esiintymistiheyden muutoksen analyysistä ei voitu tehdä johtopäätöksiä. Seuraavista kahdesta sekundaäripäätetapahtumasta (aika SEGA:n etenemiseen ja iholeesioiden vasteprocentti) saatiin positiiviset tulokset, mutta niitä ei tästä syystä pystytty muodollisesti luokittelemaan tilastollisesti merkitseviksi.

Mediaaniaikaa SEGA-leesioiden etenemiseen itsenäisen keskitetyn radiologisen arvion mukaan ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Etenemistä havaittiin ainoastaan lumeryhmässä (15,4 %; p = 0,0002). Etenemismuutosten potilaiden arvioitu osuus oli 6 kuukauden kohdalla 100 % Votubia-ryhmässä ja 85,7 % lumeryhmässä. Kestäviä vasteita todettiin everolimuusihoitoon satunnaistettujen ja lumeryhmään satunnaistettujen myöhemmin everolimuusiin siirtyneiden potilaiden pitkäaikaisseurannassa.

Primäärianalyysin hetkellä todettiin, että Votubia paransi kliinisesti merkitsevästi iholeesioiden vastetta (p = 0,0004). Vasteprocentti oli Votubia-ryhmässä 41,7 % (95 % lv 30,2; 53,9) ja lumeryhmässä 10,5 % (95 % lv 2,9; 24,8). Lopullisessa analyysissä iholeesioiden vasteluku oli suurentunut 58,1 %:iin (95 % lv: 48,1; 67,7).

Vaiheen II tutkimus SEGA-potilailla

Votubian turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi SEGA-potilailla toteutettiin prospektiivinen, avoin, yksihaarainen vaiheen II tutkimus (CRAD001C2485). Tutkimuksen mukaanottokriteerinä oli radiologisesti todennettu etenevä SEGA.

Keskitetysti riippumattoman radiologin arvioima muutos SEGA:n tilavuudessa 6 kuukauden varsinaisen hoitoajan kuluessa oli tutkimuksen ensisijainen vastemuuttaja. Kun tutkimuksen varsinainen hoitovaihe päättyi, potilaat voivat siirtyä tutkimuksen jatkovaiheeseen, jossa SEGA:n tilavuutta arvioitiin 6 kuukauden välein.

Yhteensä 28 potilasta sai Votubia-hoitoa. Potilaiden mediaani-ikä oli 11 vuotta (vaihteluväli 3-34), potilaista 61 % oli miehiä ja 86 % oli valkoihoisia. Kolmella potilaalla (46 %) oli sekundaarinen pienempi SEGA, joista 12 sijaitti kontralateraalissa aivokammiossa.

Primaarinen SEGA:n tilavuus pieneni 6 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon (p < 0,001 [ks. Taulukko 7]). Potilaille ei kehittynyt uusia leesiä, hydrokefalian pahentumista tai lisääntyntä kallonsisäistä painetta eikä kukaan tarvinnut kirurgista resektiota tai muuta SEGA-hoitoa.

Taulukko 7 Muutokset primaarisen SEGA:n tilavuudessa ajan kuluessa

SEGA-tilavuus (cm ³)	Itsenäinen keskitetty arvio						
	Lähtötilanne n = 28	6 kk n = 27	12 kk n = 26	24 kk n = 24	36 kk n = 23	48 kk n = 24	60 kk n = 23
Primäärikasvaintilavuus							
Keskiarvo	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(keskihajonta)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Mediaani	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
väli	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
Pieneneminen lähtötilanteesta							
Keskiarvo		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(keskihajonta)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Mediaani		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
väli		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Prosentuaalinen pieneneminen lähtötilanteesta, 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)
Ei muutosta		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Kasvu		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Seuraavat seikat tukivat primaarianalyysin vahvuutta ja johdonmukaisuutta:

- muutos primaarin SEGA:n tilavuudessa paikallisen tutkijalääkärin arvion mukaan ($p < 0,001$); 75 %:lla potilaista kasvain pieneni ≥ 30 % ja 39,3 %:lla ≥ 50 %.
- muutos SEGA:n kokonaistilavuudessa keskitetyn riippumattoman arvioijan ($p < 0,001$) tai paikallisen tutkijalääkärin ($p < 0,001$) mukaan.

Yhden potilaan kohdalla saavutettiin ennalta määritelty hoidon onnistumisen kriteeri (SEGA:n tilavuuden pieneneminen > 75 %) ja tutkimuslääkehoito keskeytettiin väliaikaisesti, mutta SEGA alkoi kasvaa uudelleen seuraavalla arvioinnilla 4,5 kuukauden kohdalla ja hoito aloitettiin uudelleen.

Pitkäaikaisseuranta, jonka mediaani oli 67,8 kk (väli: 4,7–83,2), osoitti tehon säilyvän pitkäaikaisesti.

Muut tutkimukset

Votubia-hoitoa saavilla potilailla suutulehdus on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä, yksihaaraisessa tutkimuksessa postmenopausaalisille, edennyttä rintasyöpää sairastaville potilaille (N=92) annettiin paikallishoitona alkoholiton deksametasoni-oraaliliuosta 0,5 mg/5 ml suuvenä (4 kertaa päivässä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana) vähentämään suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Samanaikaisesti potilaille aloitettiin Afinitor-hoito (everolimuusi, 10 mg/vrk) yhdessä eksemestaanin (25 mg/vrk) kanssa. Vaikeusasteen ≥ 2 suutulehduksen esiintyvyys oli viikon 8 kohdalla 2,4 % (n=2/85 arvioitavista potilaista), joka on vähemmän kuin historiallisesti on raportoitu. Vaikeusasteen 1 suutulehduksen esiintyvyys oli 18,8 % (n=16/85), eikä vaikeusasteen 3 tai 4 suutulehduksia raportoitu. Kokonaisuudessaan tutkimuksen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen everolimuusin aikaisemmin havaitun turvallisuustiedon kanssa (ml. onkologiset ja tuberoosiskleroosiin liittyvät indikaatiot). Poikkeuksena oli suun kandidiaasi, jonka esiintyvyys oli hieman korkeampi ja jota raportoitiin 2,2 % (n=2/92) potilaista.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Votubia-valmisteen käytöstä angiomyolipooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Votubia-valmisteen käytöstä TSC:hen liittyvän vaikeahoitoisen epilepsian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, everolimuusin huippupitoisuuksien ($C_{\max}$) saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1 tunti, kun 5 mg tai 10 mg everolimuusiannos otettiin kerran vuorokaudessa joko tyhjän mahaan tai pienen rasvattoman välipalan yhteydessä. $C_{\max}$ on suhteessa annokseen 5-10 mg annoksia käytettäessä. Everolimuusi on P-gp:n substraatti ja estää kohtalaisessa määrin P-gp-toimintaa.

Ruoan vaikutus

Terveillä henkilöillä runsasrasvaiset ateriat pienensivät 10 mg Votubia-tableteilla saavutettua systeemistä altistusta (AUC-arvoilla mitattuna) 22 %, ja veren huippupitoisuus ($C_{\max}$) pieneni 54 %. Vähärasvainen ateriat pienensi AUC-arvoa 32 % ja $C_{\max}$ -arvoa 42 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienensivät AUC-arvoa 11,7 % ja huippupitoisuutta veressä ($C_{\max}$) 59,8 % terveillä henkilöillä, jotka saivat yksittäisen 9 mg (3 x 3 mg) annoksen Votubiaa dispergoituvien tablettien suspensiona. Vähärasvainen ateriat pienensi AUC-arvoa 29,5 % ja $C_{\max}$ -arvoa 50,2 %.

Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ruoka ei vaikuttanut elimistöön imeytyneen lääkkeen pitoisuus-aikaprofiiliin 24 tuntia kummankaan valmistemuodon annoksen jälkeen.

Suhteellinen biologinen hyötyosuus/bioekvivalenssi

Suhteellisen biologisen hyötyosuuden tutkimuksessa viiden 1 mg everolimuusitabletin anto vesisuspensiona tuotti vastaavan $AUC_{0-\infty}$ -arvon kuin viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin anto. Viiden suspensiona annetun 1 mg everolimuusitabletin tuottama $C_{\max}$ -arvo oli 72 % viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin tuottamasta $C_{\max}$ -arvosta.

Bioekvivalenssitutkimuksessa 5 mg dispergoituvan tabletin anto vesisuspensiona tuotti vastaavan $AUC_{0-\infty}$ -arvon kuin viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin anto. Suspensiona annetun 5 mg dispergoituvan tabletin tuottama $C_{\max}$ -arvo oli 64 % viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin tuottamasta $C_{\max}$ -arvosta.

Jakautuminen

Veren ja plasman everolimuusipitoisuuksien suhde riippuu lääkkeen pitoisuuksista ja on 17–73 %, kun pitoisuus on 5–5 000 ng/ml. Syöpäpotilaat, jotka käyttävät 10 mg Votubia-annoksia vuorokaudessa, noin 20 % elimistön everolimuusista on plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosentista sekä terveillä henkilöillä että potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, näennäisen sentraalisen tilan jakautumistilavuus (V_d) oli 191 l ja näennäisen perifeerisen tilan jakautumistilavuus 517 l.

Ei-kliiniset rottatutkimukset viittaavat siihen, että:

- Everolimuusi kulkeutuu nopeasti aivoihin ja poistuu sitten hitaasti aivoista
- [³H]-everolimuusin radioaktiiviset metaboliitit eivät läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin
- Everolimuusin kulkeutuminen aivoihin on annosriippuvaista; tämä vastaa hypoteesia, että aivokapillaarien endoteelisolujen ulosvirtauspumpun toiminta saturoituu
- Siklosporiinin (P-gp:n estäjä) samanaikainen anto suurentaa aivokuoren everolimuusialtistusta veri-aivoesteen P-gp-toiminnan estymistä vastaavalla tavalla.

Everolimuusin jakautumisesta ihmisaivoihin ei ole kliinistä tietoa. Ei-kliinisissä rottatutkimuksissa todettiin, että lääke jakautui aivoihin sekä laskimoon annettuna että peroraalisen annon jälkeen.

Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti. Kun lääke otetaan suun kautta, tärkein ihmisen verenkierrassa havaittava komponentti on everolimuusi. Ihmisveressä on havaittu kuusi everolimuusin päämetaboliittia, joista kolme on monohydroksyloituneita metaboliitteja, kaksi taas rengasrakenteen hydrolyysin kautta muodostuvia metaboliitteja ja yksi everolimuusin fosfatidyylikoliinikonjugaatti. Näitä metaboliitteja havaittiin myös eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, ja niiden aktiviteetti vaikutti olevan noin 100 kertaa pienempi kuin kanta-aineen. Näin ollen everolimuusin katsotaan aikaansaavan valtaosan farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta.

Eliminaatio

10 mg/vrk everolimuusiannosten oraalisen puhdistuman (Cl/F) keskiarvo oli 24,5 l/h potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia. Everolimuusin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 30 tuntia.

Syöpäpotilailla ei ole tehty spesifisiä eliminaatiotutkimuksia, mutta käytettävissä on elinsiirto-potilailla tehdyistä tutkimuksista saatuja tietoja. Kun kerta-annos radioaktiivisesti leimattua everolimuusia otettiin yhdessä siklosporiinin kanssa, 80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 5 % virtsaan. Kanta-ainetta ei havaittu sen paremmin virtsassa kuin ulosteessakaan.

Vakaan tilan farmakokinetiikka

Kun everolimuusia annettiin potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, vakaan tilan AUC_{0-τ} oli suhteessa annokseen 5–10 mg vuorokausiannoksia käytettäessä. Vakaa tila saavutettiin 2 viikossa. C_{max} on suhteessa annokseen 5–10 mg annoksia käytettäessä. t_{max} on 1–2 tuntia annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa AUC_{0-τ}-arvon ja annosta edeltävien minimipitoisuuksien välillä oli merkitsevä korrelaatio.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Votubian turvallisuutta, siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdessa tutkimuksessa, joissa 8 ja 34 aikuiselle tutkittavalle, jolla maksan toiminta oli heikentynyt, annettiin suun kautta kerta-annos Votubia-tabletteja ja heitä verrattiin potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ensimmäisessä tutkimuksessa everolimuusin AUC-keskiarvo 8 potilaalla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), oli kaksinkertainen verrattuna 8 potilaaseen, joiden maksan toiminta oli normaali.

Toiseen tutkimukseen osallistui 34 potilasta, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Normaaleihin henkilöihin verrattuna altistus (AUC_{0-inf}) suureni 1,6-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli lievää (Child-Pugh-luokka A), 3,3-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) ja 3,6-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli vaikeaa (Child-Pugh-luokka C).

Toistuvien annosten farmakokinetiikan simulaatiot tukevat Child–Pugh-luokitukseen perustuvien annossuositusten käyttöä maksan vajaatoimintapotilailla.

Näiden kahden tutkimuksen tulosten perusteella annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun populaatiofarmakokinetiikan analyysissä tutkittiin 170 potilasta, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, kreatiniinipuhdistuman (25–178 ml/min) ei havaittu vaikuttavan merkitsevässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan. Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman vaihteluväli 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan elinsiirtopotilailla.

Pediatriset potilaat

SEGA-potilailla, everolimuusin C_{min} oli arviolta annosriippuvainen annosalueella 1,35–14,4 mg/m².

SEGA-potilailla C_{min} -arvojen mg/m²-annokseen suhteutettu geometrinen keskiarvo oli alle 10-vuotiailla potilailla 54 % ja 10-18-vuotiailla 40 % pienempi kuin (yli 18-vuotiailla). Tämä viittaa siihen, että everolimuusin puhdistuma on nopeampaa nuorilla potilailla. Rajalliset tiedot alle 3-vuotiaista potilaista (n=13) osoittavat, että potilailla, joiden kehon pinta-ala on pieni (0,556 m²), kehon pinta-alan mukaan normalisoitu puhdistuma on noin kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla potilailla. Tämän vuoksi oletetaan, että vakaa tila voidaan saavuttaa aikaisemmin alle 3-vuotiailla potilailla (annossuositukset - ks. kohta 4.2).

Everolimuusin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla potilailla. Kuitenkin CYP3A4-entsyymiaktiivisuus on raportoitu olevan alhainen syntymähetkellä ja nousevan ensimmäisen elinvuoden aikana, mikä voi vaikuttaa everolimuusin puhdistumaan tässä potilasryhmässä.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin 111 iältään 1,0-27,4-vuotiaan SEGA-potilaan tietoja (mukaan lukien 18 iältään 1–alle 3-vuotiaista potilasta, joiden kehon pinta-ala oli 0,42 m²-0,74 m²), jotka osoittivat, että kehon pinta-alan mukaan normalisoitu puhdistuma on yleensä suurempi nuoremmilla potilailla. Populaatiofarmakokinetiikan mallisimulaatiot osoittivat, että 7 mg/m² aloitusannos on tarpeen C_{min} -arvon 5-15 ng/ml saavuttamiseksi alle 3-vuotiailla potilailla. Näin ollen suurempaa 7 mg/m² aloitusannosta suositellaan 1–alle 3-vuotiaille SEGA-potilaille (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Syöpäpotilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei havaittu, että ikä (27–85 v) olisi vaikuttanut merkitsevässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan.

Etninen tausta

Oraalinen puhdistuma (Cl/F) on samaa luokkaa japanilaisilla ja valkoihoisilla syöpäpotilailla, joiden maksan toiminta on samanlaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella Cl/F on mustilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % suurempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin turvallisuusprofiilia arvioitiin ei-kliinisesti hiirellä, rotalla, kääpiösialla, apinalla ja kanilla. Tärkeimmät kohde-elimet olivat molempien sukupuolten sukuelimet (kivesten siementiehyiden degeneraatio, siittiöiden määrän väheneminen lisäkiveksissä ja kohdun atrofia) useilla lajeilla, keuhkot (alveolien makrofagimäärän suureneminen) rotalla ja hiirellä, haima (eksokriinisten solujen degranulaatio apinoilla ja vakuolisaatio miniporsaila ja saarekesolujen degeneroituminen apinoilla) ja silmät (mykiön etusauman sameus) ainoastaan rotalla. Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvän lipofuskiinikertymän pakeneminen munuaistubulusten epiteelissä, hydronefroosin lisääntyminen) ja hiirellä (taustamuutosten pakeneminen). Apinalla ja kääpiösialla ei havaittu viitteitä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusi vaikutti pahentavan spontaanisti eläinten perussairauksia (krooninen myokardiitti rotalla, plasman ja sydämen coxsackievirusinfektiot apinalla, ruoansulatuskanavan kokkidi-infektiot kääpiösialla, ihomuutokset hiirellä ja apinalla). Näitä löydöksiä havaittiin yleensä terapeuttisen altistuksen luokkaa olevilla tai sitä suuremmilla systeemisillä altistustasoilla. Rotalla havaitut löydökset todettiin kuitenkin terapeuttista altistusta pienempien pitoisuuksien yhteydessä, sillä aine jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

Rotalla tehdyssä urosten hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa kivesten morfologiassa esiintyi muutoksia vähintään 0,5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä, ja 5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä havaittiin siittiöiden liikkuvuuden ja määrän ja plasman testosteronipitoisuuksien pienenemistä. Nämä pitoisuudet olivat terapeuttisen altistusalueen puitteissa ja heikensivät urosten hedelmällisyyttä. Muutosten korjautuvuudesta saatiin näyttöä.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa valmiste ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Kun naarasrotille annettiin suun kautta $\geq 0,1$ mg/kg everolimuusiannoksia (noin 4 % AUC_{0-24h}-arvosta potilailla, joiden vuorokausiannos on 10 mg), implantaatiota edeltävät alkiokuolemat kuitenkin lisääntyivät.

Everolimuusi läpäisi istukan ja oli toksista sikiölle. Rotalla everolimuusi aiheutti alkio-/sikiötoksisuutta terapeuttista altistusta pienemmän systeemisen altistuksen yhteydessä. Seurauksina olivat kuolleisuuden lisääntyminen ja sikiöiden painon pieneneminen. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkioiden) esiintyvyys suureni 0,3 ja 0,9 mg/kg annoksilla. Kanilla havaittiin selvää alkiotoksisuutta, joka ilmeni myöhäisten resorptioiden yleistymisenä.

Nuorilla rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa systeemisiä haittavaikutuksia olivat kehon painonnousun vähentyminen, ruoankulutuksen vähentyminen ja eräiden kehitysvaiheiden saavuttamisen viivästyminen. Tilanne palautui kokonaan tai osittain, kun lääkkeen anto lopetettiin. Vaikuttaa siltä, ettei aikuisiin eläimiin verrattuna ole merkittävää eroa nuorten eläinten herkkyydessä everolimuusin haittavaikutusreaktioille, lukuun ottamatta rottaspesifistä mykiölöydystä (jolle nuoret eläimet näyttivät olevan alttiimpia). Nuorilla apinoilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei todettu merkityksellistä toksisuutta.

Genotoksisuustutkimuksessa, joissa tarkasteltiin relevantteja genotoksisuuden päätapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogeenisiä vaikutuksia edes suurimmilla annoksilla, jotka vastasivat 4,3 kertaa (hiiri) ja 0,2 kertaa (rotta) arvioitua kliinistä altistusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyloitu hydroksitolueeni (E 321)
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Krospovidoni (tyyppi A)
Vedetön laktoosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Perforoitu Al/polyamidi/Al/PVC-kerta-annosläpipainopakkaus, jossa 10 x 1 tablettia.

Votubia 2,5 mg tabletti

Pakkauksissa on 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

Votubia 5 mg tabletti

Pakkauksissa on 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

Votubia 10 mg tabletti

Pakkauksissa on 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Paikallisen altistuksen yhteydessä imeytyvän everolimuusin määrää ei tunneta. Tämän vuoksi huoltajan on hyvä välttää suspension koskettamista. Kädet on pestävä huolellisesti ennen ja jälkeen suspension valmistuksen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Votubia 2,5 mg tabletti

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tabletti

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tabletti

EU/1/11/710/006-008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti
Votubia 2 mg dispergoituva tabletti
Votubia 3 mg dispergoituva tabletti
Votubia 5 mg dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 0,98 mg laktoosia.

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 2 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 1,96 mg laktoosia.

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 3 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 2,94 mg laktoosia.

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 4,90 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, litteä tabletti, jonka halkaisija on noin 7,1 mm ja jossa viistetty reuna, ei jakourretta, toisella puolella kaiverrus ”D1” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, litteä tabletti, jonka halkaisija on noin 9,1 mm ja jossa viistetty reuna, ei jakourretta, toisella puolella kaiverrus ”D2” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, litteä tabletti, jonka halkaisija on noin 10,1 mm ja jossa viistetty reuna, ei jakouurretta, toisella puolella kaiverrus ”D3” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, litteä tabletti, jonka halkaisija on noin 12,1 mm ja jossa viistetty reuna, ei jakouurretta, toisella puolella kaiverrus ”D5” ja toisella puolella ”NVR”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tuberoosiskleroosiin (TSC) liittyvät vaikeahoitoiset epilepsia-kohtaukset

Votubia on tarkoitettu lisälääkehoidoksi vähintään 2-vuotiaille potilaille, joilla on TSC:hen liittyviä vaikeahoitoisia paikallisalkuisia ja mahdollisesti toissijaisesti yleistäviä epilepsia-kohtauksia.

TSC:hen liittyvä subependymaalinen jättisoluihin astrocytoma (SEGA)

Votubia on tarkoitettu TSC:hen liittyvän SEGAn hoitoon aikuisille ja lapsille, jotka tarvitsevat terapeutista toimenpidettä, mutta eivät ole soveltuvia leikkaukseen.

Näyttö perustuu analyyseissä havaittuihin muutoksiin SEGAn tilavuudessa. Muuta kliinistä hyötyä, kuten tautiin liittyvien oireiden paranemista, ei ole osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Votubia-hoidon aloittavalla lääkäriä tulee olla kokemusta tuberoosiskleroosin hoidon toteuttamisesta ja lääkeainepitoisuuksien seurannasta.

Annostus

Annoksen huolellinen titraus saattaa olla tarpeen parhaan mahdollisen tehon saavuttamiseksi. Siedetyt ja tehokkaat annokset vaihtelevat potilaasta toiseen. Samanaikaisesti käytetty epilepsialääkitys saattaa vaikuttaa everolimuusin metaboliaan ja voi osaltaan vaikuttaa tähän vaihteluun (ks. kohta 4.5).

Annostus määritetään yksilöllisesti kehon pinta-alan mukaan käyttämällä Dubois-kaavaa, jossa paino (W) on kilogrammoina ja pituus (H) senttimetreinä:

$$\text{Kehon pinta-ala} = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

Aloitusannos ja minimipitoisuustavoitteet TSC:hen liittyvän SEGAn hoidossa

Votubian suositeltu aloitusannos SEGAn potilaiden hoitoon on 4,5 mg/m². Farmakokineettisiin simulaatioihin perustuen 1–alle 3-vuotiaille potilaille suositellaan suurempaa aloitusannosta, joka on 7 mg/m² (ks. kohta 5.2). Dispergoituvien Votubia-tablettien eri vahvuuksia voidaan yhdistää halutun annoksen saamiseksi.

SEGAta sairastavien lasten annossuosituksukset vastaavat aikuisten annossuosituksia, lukuun ottamatta 1–alle 3-vuotiaita potilaita ja potilaita, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta ”Maksan vajaatoiminta” alla ja kohta 5.2).

Aloitusannos ja minimipitoisuustavoitteet TSC:hen liittyvien vaikeahoitoisten epilepsiakohtausten hoidossa

Epilepsiakohtauksia saavien potilaiden hoitoon suositeltava Votubia-aloitusannos esitetään taulukossa 1. Dispergoituvien Votubia-tablettien eri vahvuuksia voidaan yhdistellä halutun annoksen saavuttamiseksi.

Taulukko 1 Votubian aloitusannos TSC-potilaille, joilla on vaikeahoitoisia epilepsiakohtauksia

Ikä	Aloitusannos, jos potilas ei käytä samanaikaisesti CYP3A4:n/P-gp:n induktoria	Aloitusannos, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n/P-gp:n induktoria
< 6 v	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 v	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Annossuositukset pediatriisille potilaille, joilla on epilepsiakohtauksia, vastaavat aikuisten potilaiden annossuosituksia; poikkeuksena ovat 2–alle 6-vuotiaat potilaat (ks. edellä Taulukko 1) ja maksan vajaatoimintapotilaat (ks. kohta ”Maksan vajaatoiminta” alla ja kohdassa 5.2).

Annoksen seuranta

Everolimuusin minimipitoisuudet kokoveressä on määritettävä ainakin viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Annosta titrataan siten, että saavutetaan minimipitoisuus 5–15 ng/ml. Parhaimman mahdollisen tehon saamiseksi annosta voidaan siedettävyyden salliessa suurentaa niin, että saavutetaan tavoitealueella oleva suurempi minimipitoisuus.

Titraus

Annostitraus toteutetaan yksilöllisesti suurentamalla annosta 1–4 mg kerrallaan, jotta optimaalisen kliinisen vasteen tuottava tavoite-minimipitoisuus saavutetaan. Annostitrauksen suunnittelussa on otettava huomioon teho, turvallisuus, samanaikaiset hoidot ja nykyinen minimipitoisuus. Yksilöllinen annostitraus voi pohjautua seuraavaan yksinkertaiseen kaavaan:

$$\text{Uusi everolimuusiannos} = \text{nykyinen annos} \times (\text{tavoitepitoisuus/nykyinen pitoisuus})$$

Oletetaan esimerkiksi, että potilaan nykyinen kehon pinta-alaan perustuva annos on 4 mg ja vakaan tilan pitoisuus 4 ng/ml. Jotta saavutetaan C_{min}-pitoisuuden alarajan (5 ng/ml) ylittävä tavoitepitoisuus, esim. 8 ng/ml, uuden everolimuusiannoksen on oltava 8 mg (nykyistä vuorokausiannosta suurennetaan 4 mg).

Pitkäaikaisseuranta

TSC-potilailla, joilla on SEGA, SEGA:n tilavuus pitää arvioida noin 3 kuukauden kuluttua Votubia-hoidon aloittamisesta ja annosta muuttaa ottaen huomioon muutokset SEGA:n tilavuudessa, vastaavat minimipitoisuudet ja siedettävyys.

TSC-potilailla, joilla on SEGA tai vaikeahoitoisia epilepsiakohtauksia, kun vakaa annos on saavutettu, pitoisuutta pitää seurata koko hoidon ajan 3-6 kuukauden välein potilailla, joiden kehon pinta-ala muuttuu, tai 6-12 kuukauden välein potilailla, joiden kehon pinta-ala on stabiili.

Hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee sietämätöntä toksisuutta.

Jos annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta vaan ottaa seuraava annos tavanomaiseen tapaan lääkemääräyksen mukaan.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Epäiltyjen vaikeiden ja/tai sietämättömien haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää annoksen pienentämistä ja/tai Votubia-hoidon väliaikaista keskeyttämistä. Jos haittavaikutuksen vaikeusaste on 1, annosmuutoksia ei yleensä tarvita. Jos annoksen pienentäminen on tarpeen, suositellaan annosta, joka on noin 50 % pienempi kuin aiemmin käytetty vuorokausiannos. Jos pienintä saatavilla olevaa vahvuutta pienemmät annokset ovat tarpeen, voidaan harkita valmisteen antoa joka toinen päivä.

Taulukossa 2 esitetään yhteenveto tiettyjen haittavaikutusten hoidossa käytettävistä suositeltavista annosmuutoksista (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 2 Votubian annosmuutossuositukset

Haittavaikutus	Vaikeusaste¹	Votubia-annosmuutos
Ei-infektio-peräinen pneumoniitti	Vaikeusaste 2	Harkitse hoidon keskeyttämistä väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella. Lopeta hoito, jos paranemista ei tapahdu neljän viikon kuluessa.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä Votubia-hoito väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Harkitse Votubia-hoidon aloittamista uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteen 3 tasoisena, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
Suutulehdus	Vaikeusaste 2	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen. Jos vaikeusasteen 2 suutulehdus uusiutuu, keskeytä anto, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
Muu ei-hematologinen toksisuus (pois lukien metaboliset tapahtumat)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos toksisuus on siedettävää. Jos toksisuus muuttuu sietämättömäksi, keskeytä anto väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteen 2 tasoisena, keskeytä Votubia-hoito, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 . Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet paranevat vaikeusasteeseen ≤ 1 . Harkitse Votubia-hoidon aloittamista uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella. Jos toksisuus uusiutuu vaikeusasteen 3 tasoisena, harkitse hoidon lopettamista.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.

Metaboliset tapahtumat (esim. hyperglykemia, dyslipidemia)	Vaikeusaste 2	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3	Väliaikainen annon keskeytys. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
Trombosytopenia	Vaikeusaste 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
Neutropenia	Vaikeusaste 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
	Vaikeusaste 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito samalla annoksella uudelleen.
	Vaikeusaste 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
Kuumainen neutropenia	Vaikeusaste 3	Keskeytä annostelu väliaikaisesti, kunnes oireet lievittyvät vaikeusasteeseen ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ja potilaalla ei ole kuumetta. Aloita Votubia-hoito uudelleen noin 50 % aiempaa vuorokausiannosta pienemmällä annoksella.
	Vaikeusaste 4	Lopeta Votubia-hoito.
¹ Vaikeusasteet perustuvat National Cancer Instituten (NCI:n) Common Terminology Criteria for Adverse Events -luokitukseen (CTCAE) v3.0		

Lääkeainepitoisuuksien seuranta

Everolimuusin pitoisuuksia veressä on **seurattava** validoitua määritysmenetelmää käyttäen. Minimipitoisuudet on määritettävä ainakin viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta, annos- tai lääkemuo- tomuutoksen jälkeen, samanaikaisesti annettavan CYP3A4-estäjän aloittamisen tai annosmuutoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5) tai aina, kun maksan tila (Child-Pugh-luokka) muuttuu (ks. ”Maksan vajaatoiminta” alla ja kohta 5.2). Minimipitoisuudet on määritettävä 2–4 viikon kuluttua samanaikaisesti annettavan CYP3A4-indusioijan aloittamisen tai annosmuutoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), koska indusioitujen entsyymien luontainen hajoamisaika on otettava huomioon. Pitoisuuksien seurantaan on mahdollisuuksien mukaan käytettävä samaa määritysmenetelmää ja laboratoriota koko hoidon ajan.

Lääkemuodon vaihtaminen

Votubia on saatavana kahtena lääkemuo- tona: tabletteina ja dispergoituvina tabletteina. Votubia-tabletit ja Votubia dispergoituvat tabletit **eivät** ole vaihtokelpoisia keskenään. Näitä kahta lääkemuo- toa ei saa yhdistää halutun annoksen saamiseksi. Hoidossa on käytettävä johdonmukaisesti samaa lääkemuo- toa hoidettavan käyttöaiheen mukaisesti.

Lääkemuo- toa vaihdettaessa annos mukautetaan lähimpään uuden lääkemuo- don milligramma- vahvuuteen ja everolimuusin pitoisuus veressä pitää määrittää viimeistään viikon kuluttua (ks. kohta ”Lääkeainepitoisuuksien seuranta” ylhäällä).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

< 18-vuotiaat potilaat:

Votubiaa ei suositella alle 18-vuotiaille tuberoosiskleroosia sairastaville potilaille, joilla on SEGA tai vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia ja maksan vajaatoiminta.

≥18-vuotiaat potilaat:

- lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A): 75 % suositellusta aloitusannoksesta laskettuna ihon pinta-alan mukaan (pyöristettynä lähimpään vahvuuteen)
- keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B): 50 % suositellusta aloitusannoksesta laskettuna ihon pinta-alan mukaan (pyöristettynä lähimpään vahvuuteen)
- vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C): Votubiaa suositellaan vain, jos hyöty on suurempi kuin riskit. Tässä tapauksessa annos ei saa ylittää 25% ihon pinta-alan mukaan (pyöristettynä lähimpään vahvuuteen) lasketusta annoksesta.

Everolimuusin minimipitoisuudet kokoveressä pitää määrittää ainakin viikon kuluttua maksan tilan (Child-Pugh-luokan) muuttumisesta.

Pediatriset potilaat

Votubia-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokineettistä profiilia alle 1 vuoden ikäisten lasten, joilla on sekä tuberoosiskleroosi että SEGA, hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Votubia-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokineettistä profiilia alle 2-vuotiaiden lasten, joilla on TSC ja vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia, hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Kliinisten tutkimusten tuloksissa ei havaittu Votubia-valmisteen vaikutusta kasvuun ja murrosiän kehitykseen.

Antotapa

Votubia täytyy ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa samaan aikaan joka päivä, säännönmukaisesti joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Dispergoituvat Votubia-tabletit tulee ottaa ainoastaan suspensiona. Niitä ei saa niellä kokonaisina, pureskella eikä murskata. Suspensio voidaan valmistaa mittaruiskussa tai pienessä lasissa. On varmistettava, että koko annos tulee niellyksi.

Suspensio on annettava välittömästi valmistuksen jälkeen. Jos suspensiota ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa valmistuksesta mittaruiskussa tai 60 minuutin kuluessa valmistuksesta pienessä lasissa, se on heitettävä pois ja valmistettava uusi suspensio (ks. kohta 6.3). Liuottimena on käytettävä vain vettä.

Lisätietoja, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille rapamysiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-infektioperäinen pneumoniitti

Ei-infektioperäinen pneumoniitti on rapamysiini johdosten kuten everolimuusin luokkavaikutus. Ei-infektioperäistä pneumoniittia (myös interstitiaalista keuhkosairautta) kuvattiin hyvin yleisesti everolimuusihoitoa saaneilla pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Jotkut tapaukset olivat vakavia, ja harvinaisissa tapauksissa tilanne johti kuolemaan. Ei-infektioperäisen pneumoniitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä hengitystieoireita ja löydöksiä kuten hypoksiaa, pleuraeffuusiota, yskää tai hengenahdistusta ja jos infektion, kasvaimen ja muiden lääkehoitoon liittymättömien syiden mahdollisuus on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla. Opportunistiset infektiot kuten pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuume (PJP, PCP) tulee sulkea pois ei-infektioperäisen pneumoniitin erotusdiagnostiikassa (ks. kohta ”Infektiot” alla). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista uusista hengitystieoireista ja hengitystieoireiden pahenemisesta.

Jos potilaalle kehittyy ei-infektioperäiseen pneumoniittiin viittaavia radiologisia muutoksia, mutta oireita on vähän tai ei lainkaan, hän voi jatkaa Votubia-hoitoa ilman annosmuutoksia. Jos oireet ovat keskivaikeita, on harkittava hoidon keskeyttämistä, kunnes oireet lievittyvät. Kortikosteroidien käyttö voi olla aiheellista. Votubia-hoito voidaan aloittaa uudelleen noin 50 % aiempaa pienemmällä vuorokausiannoksella.

Jos ei-infektioperäisen pneumoniitin oireet ovat vaikeita, Votubia-hoito tulee lopettaa ja kortikosteroidien käyttö voi olla aiheellista, kunnes kliiniset oireet lievittyvät. Votubia-hoito voidaan aloittaa uudelleen noin 50 % aiempaa pienemmällä vuorokausiannoksella yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta riippuen.

Potilaat, jotka tarvitsevat kortikosteroideja ei-infektioperäiseen pneumoniitin hoitoon, saattavat tarvita pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumeen (PJP, PCP) estohoitoa.

Infektiot

Everolimuusilla on immunosuppressiivisia vaikutuksia, ja se saattaa altistaa potilaan bakteeri-, sieni-, virus- tai alkueläininfektioille, myös opportunisti-infektioille (ks. kohta 4.8). Everolimuusia käyttävillä potilailla on kuvattu paikallisia ja systeemisiä infektioita, kuten keuhkokuumetta, muita bakteeri-infektioita, invasiivisia sieni-infektioita, kuten aspergilloosia, kandidiaasia tai pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumetta (PJP, PCP) ja virusinfektioita kuten hepatiitti B-viruksen uudelleen aktivoitumista. Jotkut näistä infektioista olivat vaikeita (esim. johtivat verenmyrkytykseen [mukaan lukien septinen shokki], hengitysvajaukseen tai maksan vajaatoimintaan) ja johtivat joissakin tapauksissa kuolemaan niin aikuisilla kuin pediatriasilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Lääkäreiden ja potilaiden tulee olla tietoisia infektioriskin suurenemisesta Votubia-hoidon aikana. Potilaalla entuudestaan olevat infektiot tulee hoitaa asianmukaisesti ja saada hoidettua täysin ennen Votubia-hoidon aloittamista. Votubia-hoidon aikana tulee seurata tilannetta mahdollisten infektio-oireiden ja löydösten varalta: jos infektiodiagnoosi tehdään, tulee asianmukainen hoito aloittaa viipymättä ja harkita Votubia-hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Jos potilaalla todetaan invasiivinen systeeminen sieni-infektio, Votubia-hoito tulee lopettaa heti ja pysyvästi, ja potilaalle tulee antaa asianmukaista antimykoottista hoitoa.

Pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumetapauksia (PJP, PCP), jotkut kuolemaan johtavia, on raportoitu everolimuusia saavilla potilailla. PJP/PCP-tapauksiin voi liittyä yhdistelmäkäyttöä kortikosteroidihoitoon tai muuhun immunosuppressiiviseen hoitoon. PJP/PCP estohoitoa on harkittava, kun yhdistelmähoitoja kortikosteroidien tai muiden immunosuppressanttien kanssa on tarpeen käyttää.

Yliherkkyysoireet

Everolimuusin käytön yhteydessä on havaittu yliherkkyysoireita, jotka ilmenevät seuraavina oireina (mutta eivät rajoitu niihin): anafylaksia, hengenahdistus, punoitus, rintakipu tai angioödeema (esim. hengitysteiden tai kielen turvotus, johon saattaa liittyä hengitystoiminnan heikkenemistä) (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen angiotensiinikonvertaasin estäjien (ACE:n estäjien) käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioödeemalle (esim. hengitysteiden tai kielen turvotukselle sekä siihen mahdollisesti liittyville hengitysvaikeuksille) voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.5).

Suutulehdus

Votubia-hoitoa saavilla potilailla suutulehdus, mukaan lukien suun haavaumat ja suun limakalvotulehdus, on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohta 4.8). Suutulehdus ilmenee useimmiten ensimmäisten 8 viikon aikana hoidon aloittamisesta. Yksihaaraisessa tutkimuksessa Afinitoria (everolimuusi) ja eksemestaania saaneilla postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla havaittiin, että alkoholiton kortikosteroidia sisältävä oraalliluuos saattaa vähentää suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta, kun sitä käytetään suuvenä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1). Suutulehduksen hoitoon voi siten kuulua paikallishoitona, kuten alkoholittoman kortikosteroidia sisältävän oraalliluuoksen, profylaktinen (aikuisilla) ja/tai terapeuttinen käyttö. Alkoholia, vetyperoksidia, jodia ja timjamijohdannaisia sisältävien suuhuuhteiden käyttöä tulee kuitenkin välttää, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta. Seuranta sieni-infektioiden varalta sekä niiden hoitoa suositellaan erityisesti potilailla, joita hoidetaan kortikosteroidipohjaisilla lääkevalmisteilla. Sienilääkkeitä ei tule käyttää, ellei potilaalla ole todettu sieni-infektiota (ks. kohta 4.5).

Verenvuodot

Vakavia verenvuototapauksia, joista jotkin ovat johtaneet potilaan kuolemaan, on raportoitu everolimuusia syövän hoitoon saaneilla potilailla. Yhtäkään vakavaa munuaisverenvuotoa ei ole raportoitu tuberoosiskleroosin hoidossa.

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita Votubialla, etenkin, jos samanaikaisesti käytetään sellaisia vaikuttavia aineita, joiden tiedetään vaikuttavan verihiutaleiden toimintaan tai jotka saattavat lisätä verenvuodon riskiä. Sama koskee potilaita, joilla on aiemmin ilmennyt verenvuotoon liittyviä häiriöitä. Hoitoalan ammattilaisten ja potilaiden on oltava valppaina mahdollisten verenvuotoon liittyvien merkkien ja oireiden varalta koko tämän lääkehoidon ajan ja etenkin tapauksissa, joissa käyttöön liittyy verenvuodolle altistavia riskitekijöitä.

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvät tapahtumat

Votubia-hoitoa saaneilla potilailla on todettu munuaisten vajaatoimintatapauksia (munuaisten äkillinen vajaatoiminta mukaan lukien), joista jotkut olivat kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8). Potilaiden munuaistoimintaa on seurattava erityisesti, jos potilailla on muita riskitekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Laboratoriotutkimukset ja seuranta

Munuaistoiminta

Votubia-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista, joka oli yleensä lievää, sekä proteinuriaa (ks. kohta 4.8). Potilaan munuaistoiminnan seuranta mm. veren ureatypen, virtsan proteiinin tai seerumin kreatiniinin mittauksin suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Veren glukoosiarvot

Votubia-valmistetta käyttävillä potilailla on ilmoitettu hyperglykemiaa, (ks. kohta 4.8). Potilaan paastoglukoosiarvojen seuranta suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen. Potilaita, jotka käyttävät Votubia-valmisteen kanssa jotakin muuta hyperglykemiaa mahdollisesti aiheuttavaa lääkevalmistetta, suositellaan seurattavan useammin. Ennen Votubia-hoidon aloittamista verensokeri tulee saada optimaaliseen hoitotasapainoon, mikäli mahdollista.

Veren lipidiarvot

Dyslipidemiaa (mukaan lukien hyperkolesterolemiaa ja hypertriglyseridemiaa) on ilmoitettu Votubia-valmistetta käyttävillä potilailla. Veren kolesteroli- ja triglyseridiarvojen seuranta suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein sen jälkeen.

Hematologiset määritykset

Votubia-valmisteella hoidetuilla potilailla on ilmoitettu hemoglobiini-, lymfosyytti-, neutrofiili- ja verihiutalearvojen pienenemistä (ks. kohta 4.8). Potilaan täydellisen verenkuvan seuranta suositellaan ennen Votubia-hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana.

Yhteisvaikutukset

CYP3A4-entsyymitoimintaa ja/tai monien lääkkeiden ulosvirtauspumppuna toimivan P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa estävien tai indusoivien aineiden samanaikaista käyttöä pitää välttää. Jos **kohtalaisen voimakkaan** CYP3A4- ja/tai P-gp-estäjän tai -induktorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Everolimuusin minimipitoisuuksien seuranta ja Votubia-annoksen muuttamista saatetaan tarvita (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4/P-gp -estäjien samanaikainen käyttö suurentaa plasman everolimuusipitoisuuksia huomattavasti (ks. kohta 4.5). Nykyiset tiedot eivät riitä kyseistä tilannetta koskevien annostussuositusten antamiseen. Näin ollen Votubian ja **voimakkaiden** estäjien samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Mahdollisten yhteisvaikutuksien takia varovaisuutta on noudatettava, kun Votubia-valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi. Jos Votubia-valmistetta otetaan samanaikaisesti suun kautta annosteltavien CYP3A4-substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. pimotsidi, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, kinidiini, ergotalkaloidijohdannaiset tai karbamatsepiini), potilasta tulee seurata suun kautta otettavan CYP3A4-substraatin valmisteyhteenvedossa mainittujen haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Votubian käyttöä ei suositella:

- **≥18-vuotiaille potilaille, joilla on SEGA tai vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia** ja samanaikaisesti vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) ellei potentiaalinen hyöty ole suurempi kuin riskit (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).
- **<18-vuotiaille potilaille, joilla on SEGA tai vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia** ja samanaikaisesti maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A, B ja C) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Rokotukset

Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Votubia-hoidon aikana (ks. kohta 4.5). Jos potilas on lapsi eikä välitön hoito ole tarpeen, hänelle on hyvä antaa kaikki suositeltavaan lapsuusiän rokotusohjelmaan kuuluvat, eläviä viruksia sisältävät rokotteet ennen hoidon aloittamista paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Haavojen paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Haavojen huono paraneminen on rapamysiinijohdosten kuten Votubian luokkavaikutus. Votubian perioperatiivisessa käytössä tulee siis noudattaa varovaisuutta.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Sädehoitoon liittyvät komplikaatiot

Vakavia ja vaikeita sädereaktioita (kuten säde-esofagiitti, sädepneumoniitti ja ihon sädevauriot), myös kuolemaan johtaneita tapauksia, on ilmoitettu käytettäessä everolimuusia sädehoidon aikana tai pian sen jälkeen. Sädehoidon toksisuutta voimistavan vaikutuksen vuoksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät everolimuusia lyhyen ajan sisällä sädehoidosta.

Sädereaktion uusiutumisoireyhtymää on myös ilmoitettu sädehoitoa aiemmin saaneilla everolimuusin käyttäjillä. Uusiutumisoireyhtymätapauksissa on harkittava everolimuusihoitoa keskeyttämistä tai lopettamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Everolimuusi on CYP3A4:n substraatti ja myös P-gp:n substraatti ja kohtalainen estäjä. CYP3A4- ja/tai P-gp-toimintaan vaikuttavat valmisteet saattavat siis vaikuttaa everolimuusin imeytymiseen ja eliminaatioon. Everolimuusi on kilpaileva CYP3A4-estäjä ja palautuva CYP2D6-estäjä *in vitro*.

Tunnettuja ja teoreettisia yhteisvaikutuksia joidenkin CYP3A4- tai P-gp-estäjien ja induktorien kanssa on lueteltu alla Taulukossa 3.

CYP3A4- ja P-gp-estäjät, jotka suurentavat everolimuusipitoisuuksia

CYP3A4- tai P-gp-estäjät voivat suurentaa everolimuusipitoisuutta veressä hidastamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

CYP3A4- ja P-gp-induktorit, jotka pienentävät everolimuusipitoisuuksia

CYP3A4- tai P-gp-indusoiijat voivat pienentää everolimuusipitoisuutta veressä voimistamalla metaboliaa tai everolimuusin ulosvirtausta suoliston soluista.

Taulukko 3 Muiden lääkeaineiden vaikutukset everolimuusiin

Lääkeaine yhteisvaikutuskohtaisesti	Yhteisvaikutus – everolimuusin AUC-/C _{max} -arvojen muutos Geometrinen keskiarvo (havaittu alue)	Suosituksot yhteiskäytölle
Voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
Ketokonatsoli	AUC ↑15,3-kertaiseksi (vaihteluväli 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-kertaiseksi (vaihteluväli 2,6-7,0)	Votubian ja voimakkaiden CYP3A4- tai P-gp-estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella.
Itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	Ei tutkittu. Everolimuusipitoisuuden suuri nousu on odotettavissa.	
Telitromysiini, klaritromysiini		
Nefatsodoni		
Ritonaviiri, atatsanaviiri, sakinaviiri, darunaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri		
Kohtalaisen voimakkaat CYP3A4/P-gp-estäjät		
Erytromysiini	AUC ↑4,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-kertaiseksi (vaihteluväli 0,9-3,5)	Jos kohtalaisen voimakkaiden CYP3A4-estäjien tai P-gp-estäjien käyttö samanaikaisesti Votubian kanssa on välttämätöntä, siinä tulee noudattaa varovaisuutta.
Imatinibi	AUC ↑ 3,7-kertaiseksi C _{max} ↑ 2,2-kertaiseksi	Jos potilas tarvitsee samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaan CYP3A4-estäjän tai P-gp-estäjän, vuorokausiannosta on pienennettävä noin 50 %:lla. Annosta saatetaan joutua pienentämään edelleen haittavaikutusten vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää ainakin viikon kuluttua kohtalaisen voimakkaan CYP3A4- tai P-gp-estäjän aloittamisesta. Jos kohtalaisen voimakkaan estäjän käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 2 - 3 päivän mittaista jaksoa (yleisimmin käytettyjen kohtalaisten estäjien keskimääräinen eliminaatioaika) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle. Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää ainakin viikkoa myöhemmin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Verapamiili	AUC ↑3,5-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-6,3) C _{max} ↑2,3-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-3,8)	
Suun kautta otettava siklosporiini	AUC ↑2,7-kertaiseksi (vaihteluväli 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-kertaiseksi (vaihteluväli 1,3-2,6)	
Kannabidioli (P-gp-estäjä)	AUC ↑ 2,5-kertainen C _{max} ↑ 2,5-kertainen	
Flukonatsoli	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Diltiatseemi		
Dronedaroni	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	Yhteiskäyttöä tulee välttää.
Amprenaviiri, fosamprenaviiri	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa.	
Greippimehu tai muut elintarvikkeet, jotka vaikuttavat CYP3A4/P-gp-toimintaan	Ei tutkittu. Korkeampi altistus odotettavissa (teho vaihtelee laajasti).	

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4-induktorit		
Rifampisiini	AUC ↓63 % (vaihteluväli 0-80 %) C _{max} ↓58 % (vaihteluväli 10-70 %)	Voimakkaiden CYP3A4-induktorien samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos SEGA-potilas saa samanaikaisesti voimakasta CYP3A4-induktoria, Votubia-annosta saatetaan joutua suurentamaan, jotta altistus on sama kuin potilailla, jotka eivät käytä voimakkaita induktoreja. Annosta pitää säätää siten, että minimipitoisuus on 5-15 ng/ml, alla kuvattavaan tapaan. Jos potilaalla on epilepsiahoitoa ja hän saa samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4-induktoreja (esim. entsyymitoimintaa indusoivia epilepsialääkkeitä karbamatsepiiniä, fenobarbitaalia tai fenytoiiniä) everolimuushoidon alussa, aloitusannosta on suurennettava, jotta 5–15 ng/ml:n tavoitepitoisuudet saavutetaan (ks. taulukko 1). Jos potilas ei käytä everolimuushoidon alussa samanaikaista voimakasta induktorilääkitystä, valmisteiden samanaikainen käyttö saattaa vaatia Votubia-annoksen suurentamista. Jos pitoisuudet ovat alle 5 ng/ml, vuorokausiannosta voidaan suurentaa 1–4 mg kerrallaan seuraten minimipitoisuutta ja arvioiden siedettävyyttä ennen annoksen suurentamista. Toisen voimakkaan CYP3A4-induktorin lisääminen potilaan samanaikaiseen hoitoon ei välttämättä edellytä uusia annosmuutoksia. Everolimuusin minimipitoisuudet arvioidaan 2 viikon kuluttua uuden induktorin käytön aloittamisesta. Annosta muutetaan 1–4 mg kerrallaan, jotta minimipitoisuudet pysyvät tavoitealueella.
Deksametasoni	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini)	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	
Efavirensi, nevirapiini	Ei tutkittu. Matalampi altistus odotettavissa.	

		Jos potilas käyttää useita voimakkaita CYP3A4-induktoreja, yhden induktorin käytön lopettaminen ei välttämättä edellytä uusia annosmuutoksia. Everolimuusin minimipitoisuudet arvioidaan 2 viikon kuluttua siitä, kun yksi voimakkaista CYP3A4-induktoreista on lopetettu. Jos kaikkien voimakkaiden induktorien käyttö lopetetaan, on harkittava vähintään 3 - 5 päivän mittaista jaksoa (kohtuullinen aika entsyymitoiminnan normalisoitumiseen) ennen kuin Votubia-annos palautetaan samanaikaista käyttöä edeltäneelle tasolle. Everolimuusin minimipitoisuudet pitää määrittää 2–4 viikon kuluttua, koska indusoitujen entsyymien luontainen hajoamisaika on otettava huomioon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei tutkittu. Huomattavasti matalampi altistus odotettavissa.	Mäkikuismaa sisältäviä valmisteita ei pidä käyttää everolimuusihoidon aikana.

Aineet, joiden pitoisuutta plasmassa everolimuusi saattaa muuttaa

In vitro -tulosten perusteella 10 mg oraalisen vuorokausiannoksen jälkeiset systeemiset pitoisuudet ovat sitä luokkaa, että P-gp:n, CYP3A4:n ja CYP2D6:n esto on epätodennäköinen. CYP3A4:n ja P-gp:n estoa suolessa ei voida kuitenkaan poissulkea. Yhteisvaikutustutkimus terveillä tutkimushenkilöillä osoitti, että samanaikaisesti everolimuusin kanssa suun kautta otettu annos midatsolaamia, joka on herkkä CYP3A-substraatin tunnistin, nosti midatsolaamin C_{max} -pitoisuutta 25 % ja midatsolaamin $AUC_{(0-inf)}$ -pitoisuutta 30 %. Tämä vaikutus johtuu todennäköisesti everolimuusin aiheuttamasta, suolistossa olevan CYP3A4:n estosta, joten everolimuusi saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta annettavien CYP3A4-substraattien hyötyosuuteen. Kliinisesti merkittävä vaikutus systeemisesti annettaville CYP3A4-substraateille ei ole odotettavissa (ks. kohta 4.4).

EXIST-3-tutkimuksessa (tutkimus CRAD001M2304) everolimuusi suurensi karbamatsepiini- ja klobatsaamiepilepsialääkkeiden ja klobatsaamin metaboliitin N-desmetyyliklobatsaamin ennen lääkeannosta mitattuja pitoisuuksia noin 10 %. Näiden epilepsialääkkeiden annosta edeltävien pitoisuuksien suureneminen ei välttämättä ole kliinisesti merkittävää. Kapean terapeuttiläyden omaavien epilepsialääkkeiden kuten karbamatsepiinin kohdalla voidaan kuitenkin harkita annosmuutoksia. Everolimuusilla ei ollut vaikutusta niiden epilepsialääkkeiden annosta edeltäviin pitoisuuksiin, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja (klonatsepaami, diatsepaami, felbamaatti ja tsonisamidi).

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö

Samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa (esim. ramipriilia) saavien potilaiden riski angioedeemalle voi olla tavallista suurempi (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen ketogeeninen ruokavalio

Ketogeenisen ruokavalion vaikutus saattaa välittyä mTOR:n eston kautta. Kliinisiä tietoja ei ole, joten haittatapahtumiin kohdistuvan additiivisen vaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois, kun everolimuusia käytetään yhdessä ketogeenisen ruokavalion kanssa.

Rokotukset

Rokotuksella aikaansaatava immuunivaste saattaa heikentyä, joten rokotusten teho voi olla tavanomaista huonompi Votubia-hoidon aikana. Elävien rokotteiden käyttöä tulee välttää Votubia-hoidon aikana. Eläviä rokotteita ovat esimerkiksi nenään annettava influenssarokote, tuhkarokko-, sikotauti- ja vihuriokkorokotteet, peroraalinen poliorokote, BCG-rokote (Bacillus Calmette-Guérin) sekä keltakuume-, vesirokko- ja TY21a-lavantautirokotteet.

Sädehoito

Everolimuusia käyttävillä potilailla on raportoitu sädehoidon toksisuuden voimistumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä (esim. oraallinen, injisoitava tai implantoitu hormonaalinen ehkäisy ilman estrogeenia, progesteronipohjainen ehkäisy, hysterektomia, munatorviklipsit, täydellinen pidättyväisyys, estomenetelmät, kohdunsisäiset ehkäisyvälineet [IUD] ja/tai naisen/miehen sterilisaatio) everolimuusihoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta.

Miespotilaita ei pidä kieltää yrittämästä lapsen hankkimista.

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja everolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisille aiheutuvaa riskiä ei tunneta.

Everolimuusin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat saada lapsia mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö everolimuusi ihmisen rintamaitoon. Rotalla everolimuusi ja/tai sen metaboliitit erittyvät kuitenkin herkästi maitoon (ks. kohta 5.3). Näin ollen everolimuusia käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana, eikä 2 viikon kuluessa viimeisestä otetusta annoksesta.

Hedelmällisyys

Ei tiedetä, onko everolimuusilla nais- ja miespuolisille potilaille hedelmättömyyttä aiheuttavia ominaisuuksia, mutta naispuolisilla potilailla on havaittu sekundaarista amenorreaa ja siihen liittyvää epätasapainoa luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) määrien suhteessa (ks. lisäksi kohta 5.3, jossa kerrotaan prekliinisissä tutkimuksissa todetuista, urosten ja naaraiden lisääntymisjärjestelmiin liittyvistä havainnoista). Prekliinisten löydösten perusteella everolimuusihoito saattaa heikentää miesten sekä naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Votubia-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille tulee kertoa, että varovaisuutta on noudatettava ajaessa tai koneita käytettäessä, jos Votubia-hoidon aikana esiintyy uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Votubian turvallisuusprofiili perustuu kolmeen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun keskeiseen vaiheen III tutkimukseen, joihin kuului kaksoissokkoutettuja ja avoimia hoitojaksoja, ja yhteen satunnaistamattomaan, avoimeen, yksiryhmäiseen vaiheen II tutkimukseen (n = 612; mukana 409 iältään < 18-vuotiaasta potilasta; altistuksen mediaanikesto 36,8 kuukautta [vaihteluväli 0,5–83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Kyseessä oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu vaiheen III tutkimus, jossa pienen ja suuren everolimuusialtistuksen käyttöä lisälääkehoitona (pienien minimipitoisuuksien ryhmä [low trough, LT], pitoisuuksien vaihteluväli 3-7 ng/ml [n = 117], ja suurten minimipitoisuuksien ryhmä [high trough, HT], pitoisuuksien vaihteluväli 9-15 ng/ml [n = 130]) verrattiin lumelääkkeeseen (n = 119) TSC-potilailla, joilla oli vaikeahoitoisia paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia ja jotka käyttivät 1–3 epilepsialäkettä. Kaksoissokkoutetun vaiheen mediaanikesto oli 18 viikkoa. Kumulatiivisen Votubia-altistuksen (361 potilasta, jotka ottivat ainakin yhden everolimuusiannoksen) mediaanikesto oli 30,4 kuukautta (vaihteluväli 0,5–48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu, vaiheen III tutkimus, jossa everolimuusia (n = 79) verrattiin lumelääkkeeseen (n = 39) potilailla, joilla oli joko TSC ja munuaisten angiomyolipooma (n = 113) tai satunnaisesti esiintyvä lymfangioleiomyomatoosi (LAM) ja munuaisten angiomyolipooma (n = 5). Sokkoutetun tutkimuslääkityksen mediaanikesto Votubiaa saaneilla potilailla oli 48,1 viikkoa (vaihteluväli: 2 - 115) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 45,0 viikkoa (vaihteluväli: 9 - 115). Kumulatiivisen Votubia-altistuksen (112 potilasta, jotka ottivat ainakin yhden everolimuusiannoksen) mediaanikesto oli 46,9 kuukautta (vaihteluväli: 0,5–63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu, vaiheen III tutkimus, jossa everolimuusia (n = 78) verrattiin lumelääkkeeseen (n = 39) TSC:tä ja siihen liittyvää SEGA:ta sairastavilla potilailla, potilaiden iästä riippumatta. Sokkoutetun tutkimuslääkehoidon keston mediaani oli 52,2 viikkoa (vaihteluväli: 24 - 89) Votubia-valmistetta saaneilla ja 46,6 viikkoa (vaihteluväli: 14 - 88) lumelääkettä saaneilla. Kumulatiivisen Votubia-altistuksen (111 potilasta, jotka ottivat ainakin yhden everolimuusiannoksen) mediaanikesto oli 47,1 kuukautta (vaihteluväli: 1,9–58,3).
- **CRAD001C2485:** Kyseessä oli prospektiivinen, avoin, yksihaarainen vaiheen II everolimuusitutkimus SEGA:ta sairastavilla potilailla (n = 28). Altistuksen keston mediaani oli 67,8 kuukautta (vaihteluväli 4,7 - 83,2).

Alla kuvataan haittatapahtumat, joiden katsotaan liittyneen Votubian käyttöön (haittavaikutukset). Tiedot perustuvat kaikkien edellä mainituissa tutkimuksissa ilmoitettujen haittatapahtumien läpikäyntiin ja lääketieteelliseen arviointiin.

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys $\geq 1/10$) yhdistetyistä turvallisuustiedoista ovat (vähenevässä järjestyksessä): suutulehdus, kuume, nenänielutulehdus, ripuli, ylähengitysteiden tulehdus, oksentelu, yskä, ihottuma, päänsärky, amenorrea, akne, keuhkokuume, virtsatieinfektio, sinuiitti, kuukautisten epäsäännöllisyys, nielutulehdus, ruokahalun heikkeneminen, uupumus, hyperkolesterolemia ja kohonnut verenpaine.

Yleisimmin ilmoitettuja, vaikeusasteen 3-4 haittavaikutuksia (esiintymistiheys $\geq 1\%$) olivat keuhkokuume, suutulehdus, amenorrea, neutropenia, kuume, kuukautisten epäsäännöllisyys, hypofosfatemia, ripuli ja selluliitti. Vaikeusasteet on määritelty haittavaikutusten yleisten toksisuus-kriteerien (CTCAE) versioiden 3.0 ja 4.03 mukaan.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 4 kuvataan kolmessa TSC-tutkimuksessa everolimuusia saaneista potilaista yhdistettyjen tietojen perusteella lasketut haittavaikutusten ilmaantuvuudet (mukaan lukien sekä kaksoissokkoutettu vaihe että avoin jatkotutkimusvaihe aina, kun mahdollista). Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 TSC-tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleiset	Nenänielutulehdus, ylähengitysteiden tulehdus, keuhkokuume ^a , virtsatieinfektio, sinuiitti, nielutulehdus
Yleiset	Välikorvatulehdus, ihonalaisen kudoksen tulehdus, streptokokkien aiheuttama nielutulehdus, virusgastroenteriitti, ientulehdus
Melko harvinaiset	Vyöruusu, sepsis, virusbronkiitti
Veri ja imukudos	
Yleiset	Anemia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, lymfopenia
Immuunijärjestelmä	
Yleiset	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset	Ruokahalun heikkeneminen, hyperkolesterolemia
Yleiset	Hypertriglyseridemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset	Unettomuus, vihamielisyys, ärtyneisyys
Hermosto	
Hyvin yleiset	Päänsärky
Melko harvinaiset	Makuhäiriö
Verisuonisto	
Hyvin yleiset	Kohonnut verenpaine
Yleiset	Lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	Yskä
Yleiset	Nenäverenvuoto, pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleiset	Suutulehdus ^b , ripuli, oksentelu
Yleiset	Ummetus, pahoinvointi, vatsakivut, ilmavaivat, suukipu, gastriitti
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleiset	Ihottuma ^c , akne
Yleiset	Ihon kuivuus, aknea muistuttava ihotulehdus, kutina, hiustenlähtö
Melko harvinaiset	Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset	Rabdomyolyysi
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset	Proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin yleiset	Amenorrea ^d , epäsäännölliset kuukautiset ^d
Yleiset	Runsas kuukautisvuoto, munasarjakysta, emätinverenvuoto
Melko harvinaiset	Kuukautisten viivästyminen ^d

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset	Kuume, väsymys
Tutkimukset	
Yleiset	Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen luteinisoivan hormonin määrän lisääntyminen, painon lasku
Melko harvinainen	Veren follikkeleita stimuloivan hormonin määrän lisääntyminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Tuntematon ^e	Sädereaktion uusiutumisoireyhtymä, sädereaktion voimistuminen
^a	Kattaa pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumeetapaukset (PJP, PCP)
^b	Kattaa (hyvin yleinen) suutulehduksen, suun haavautumisen, aftoosisen haavauman; (yleinen) kielen haavautumisen, huulen haavautumisen ja (melko harvinainen) ien kivun, kielitulehduksen
^c	Kattaa (hyvin yleinen) ihottuman, (yleinen) punoittavan ihottuman, punoituksen ja (melko harvinainen) yleistyneen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman
^d	Yleisyysluokittelu perustuu hoidon aikana 10-55 –vuotiaista naisista saatuihin yhdistettyihin tietoihin
^e	Haittavaikutus havaittu markkinoille tulon jälkeen.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Kliinisissä tutkimuksissa everolimuusin käyttöön on liittynyt vakavaa hepatiitti B-viruksen uudelleenaktivoitumista, myös kuolemaan johtaneita tapauksia. Immunosuppression aikana infektion uudelleen aktivoituminen on odotettu reaktio.

Sekä kliinisissä tutkimuksissa että spontaaneissa haittatapahtumaraporteissa everolimuusi on yhdistetty munuaisten vajaatoimintatapauksiin (kuolemaan johtavia tapauksia mukaan lukien), proteiuriaan ja seerumin kreatiniiniarvojen suurentumiseen. Munuaistoiminnan seuraamista on suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa everolimuusiin on liittynyt verenvuototapahtumia. Harvoissa tapauksissa nämä ovat syöpäpotilaiden osalta johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.4). Vakavia munuaisten verenvuototapahtumia ei ole raportoitu TSC:n hoidossa.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä spontaaneissa haittavaikutusraporteissa everolimuusin käyttöön on liittynyt pneumocystis jiroveci (carinii)-keuhkokuumetta (PJP, PCP), jotkut kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.4).

Muita merkityksellisiä onkologisissa kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa haittatapahtumaraporteissa todettuja haittavaikutuksia olivat sydämen vajaatoiminta, keuhkoembolia, syvä laskimotukos, heikentynyt haavan paraneminen ja hyperglykemia.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen kertyneissä spontaaniraporteissa on ilmoitettu angioedeemaa sekä samanaikaisen ACE:n estäjien käytön yhteydessä että ilman näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä (ks. kohta 4.4)

Pediatriset potilaat

Vaiheen II pivotaalitutkimukseen osallistuneista SEGA-potilaista 22 potilasta 28:sta olivat alle 18-vuotiaita. Vaiheen III pivotaalitutkimuksessa 101 SEGA-potilasta 117:sta tutkitusta oli alle 18-vuotiaita. TSC-potilaiden vaikeahoitoisten epilepsiakohtausten hoitoa koskeneessa vaiheen III pivotaalitutkimuksessa 299 potilasta 366:sta oli alle 18-vuotiaita. Kaiken kaikkiaan lapsilla ja nuorilla ilmaantuvien haittavaikutusreaktioiden laatu, frekvenssi ja vakavuusaste on yleensä vastannut aikuisilla todettua, lukuun ottamatta infektioita, joita raportoitiin useammin ja vakavuusasteeltaan vakavampia alle 6-vuotiailla lapsilla. Alle 6-vuotiaista potilaista kaiken kaikkiaan 49 potilaalla 137 potilaasta (36 %) raportoitiin vaikeusasteen 3-4 infektioita. Vastaavasti 6- < 18-vuotiaista potilaista 53 potilaalla 272 potilaasta (19 %) ja yli 18-vuotiaista potilaista 27 potilaalla 203 potilaasta (13 %) raportoitiin vaikeusasteen 3-4 infektioita. Kaksi kuolemaan johtanutta infektiota raportoitiin 409 potilaan joukossa alle 18-vuotiaita everolimuusihoitoa saavia potilaita.

Läkkäät

Onkologian yhdistettyjen turvallisuustietojen mukaan 37 % everolimuusilla hoidetuista potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Niiden onkologiapotilaiden lukumäärä, jotka keskeyttivät everolimuusi-hoidon haittavaikutusten vuoksi oli suurempi potilailla, jotka olivat ≥ 65 -vuotiaita (20 % vs. 13 %). Yleisimmät hoidon keskeytymiseen johtaneet haittavaikutukset olivat pneumoniitti (interstitiaalinen keuhkosairaus mukaan lukien), väsymys, hengitysvaikeudet, ja suutulehdus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisillä ilmoitettuja yliannostustapauksia on hyvin vähän. Aikuispopulaatiossa akuutti siedettävyys on ollut hyväksyttävää enintään 70 mg kerta-annoksia annettaessa.

Kun epäillään yliannostusta, on tärkeää määrittää everolimuusin pitoisuus veressä. Kaikissa yliannostustapauksissa pitää ryhtyä tavanomaisiin tukitoimiin. Dialyysi ei poista everolimuusia merkityksellisessä määrin (alle 10 % poistui 6 tuntia kestäneen hemodialyysin aikana).

Pediatriset potilaat

Pieni määrä lapsipotilaita on altistunut yli 10 mg/m²/vrk annoksille. Näissä tapauksissa ei ole ilmoitettu akuutin toksisuuden merkkejä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EG02

Vaikutusmekanismi

Everolimuusi on selektiivinen mTOR-estäjä (nisäkkään rapamysiinin kohde). mTOR on solun toiminnan kannalta keskeinen seriini-treoniini-kinaasi, jonka toiminnan tiedetään olevan yliaktiivista monissa ihmisen syövässä. Everolimuusi sitoutuu solunsisäiseen FKBP-12-proteiiniin ja muodostaa mTOR 1:n toimintaa estävän kompleksin (mTORC1:n). mTORC1-signaalintireitin estyminen häiritsee translaatiota ja proteiinisynteesiä vähentämällä ribosomaalisen S6-proteiinikinaasin (S6K1) ja eukaryoottien elongaatiotekijä 4E:tä sitovan proteiinin (4EBP-1) toimintaa. Molemmat proteiinit säätelevät solusykliin, angiogeneesiin ja glykolyysiin osallistuvien proteiinien toimintaa. Everolimuusi voi pienentää verisuoniendoteelin kasvutekijän (VEGF) pitoisuuksia. Tuberoosiskleroosipotilailla everolimuusihoito suurentaa VEGF-A-pitoisuuksia ja pienentää VEGF-D-pitoisuuksia. Everolimuusi estää tehokkaasti kasvainsolujen, endoteelisolujen, fibroblastien ja verisuonten sileiden lihassolujen kasvua ja jakautumista, ja sen on osoitettu vähentävän kiinteissä kasvaimissa tapahtuvaa glykolyysiä *in vitro* ja *in vivo*.

Syöpäkasvaimia ehkäisevien kasvurajoitegeenien tuberiini-skleroosikompleksit 1 ja 2 (TSC1, TSC2) ovat mTORC1:n signaloinnin kaksi keskeisintä säätelijää. TSC1:n tai TSC2:n toiminnan heikentyminen johtaa mTORC1-kompleksin aktivoitumiseen vaikuttaviin Ras-GTPaaseihin kuuluvan Rheb-GTP:n pitoisuuden suurenemiseen. mTORC1:n aktivoituminen johtaa alavirran puoleisen signalointikaskadin aktivoitumiseen, mukaan lukien S6-kinaasit. TSC-oireyhtymässä TSC1- tai TSC2-geenin inaktivoivat mutaatiot johtavat hamartoomien muodostumiseen kaikkialla kehossa. Aivokudoksen patologiset muutokset (kuten aivokuoren tubermuutokset) voivat aiheuttaa epilepsia-kohtauksia. mTOR-reitin katsotaan osallistuvan myös TSC-potilaiden epilepsian patogeneesiin. mTOR säätelee proteiinisynteesiä ja useita alavirran puoleisia solujen toimintoja, jotka saattavat vaikuttaa neuronien ärsytyskynnykseen ja epileptogeneesiin. mTOR:n yliaktivaatio johtaa neuronien dysplasiaan, aksonogeneesiin ja dendriittimuodostuksen poikkeavuuksiin, suurentuneisiin eksitatorisiin synapsivirtoihin, vähäisempään myelinaatioon ja kortikaalisen laminaarirakenteen häiriintymiseen, mikä aiheuttaa neuronien kehityksen ja toiminnan poikkeavuuksia. Aivojen mTOR-dysregulaatiomallien prekliinisissä tutkimuksissa todettiin, että mTOR:n estäjähoito kuten everolimuusi voi pidentää elossaoloaikaa, vähentää epilepsia-kohtauksia, estää uusien kohtausten puhkeamista ja estää ennenaikaisia kuolemia. Kokonaisuutena ajatellen everolimuusi on erittäin tehokas tässä TSC:n neuroonialisessa mallissa, ja sen hyödyt johtuvat oletettavasti mTORC1:n estoon kohdistuvista vaikutuksista. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla lääke vähentää TSC:hen liittyviä epilepsia-kohtauksia, ei kuitenkaan tunneta täysin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vaiheen III tutkimus TSC-potilailla, joilla oli vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia

EXIST-3 (CRAD001M2304-tutkimus) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, kolmiryhmäinen, rinnakkaisryhmissä toteutettu vaiheen III monikeskustutkimus, jossa Votubia-hoitoa verrattiin lumelääkkeeseen lisälääkehoitona TSC-potilailla, joilla oli vaikeahoitoisia paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia. Kyseisessä tutkimuksessa paikallisalkuiset kohtaukset määriteltiin kaikiksi elektroenkefalografialla (EEG) vahvistetuiksi sensorisiksi kohtauksiksi tai motorisiksi kohtauksiksi, joiden kohdalla aiemmassa EEG-tutkimuksessa ei ollut todettu primaarista yleistymistä. Potilaat käyttivät ennen tutkimukseenottoa samanaikaisesti 1–3 epilepsialääkettä vakaina annoksina. Tutkimukseen kuului 3 vaihetta: 8 viikon havainnoiva lähtötasovaihe, 18 viikon kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu päähoitovaihe (johon kuului titraus- ja ylläpito-osat), vähintään 48 viikkoa kestävä jatkovaihe, jossa kaikki tutkittavat saivat Votubiaa ja korkeintaan 48 viikkoa kestävä jatkovaiheen jälkeinen vaihe, jossa kaikki tutkittavat saivat Votubiaa.

Tutkimuksessa testattiin toisistaan riippumatta kahta erilaista ensisijaista päätetapahtumaa:

- 1) vasteprosentti, kun vasteen määritelmänä oli paikallisalkuisten epilepsiakohtausten frekvenssin pieneneminen vähintään 50 % lähtötilanteesta tutkimuksen päähoitovaiheen ylläpito-osassa, ja
- 2) paikallisalkuisten epilepsiakohtausten frekvenssin prosentuaalinen pienenemä lähtötilanteesta päähoitovaiheen ylläpito-osassa.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat kohtauksettomuus, niiden potilaiden osuus, joilla kohtausfrekvenssi pieneni ≥ 25 % lähtötilanteesta, lähtötilanteesta tapahtuneen kohtausfrekvenssin pienenemän jakauma (luokat: kohtausfrekvenssin pienenemä ≤ -25 %, > -25 % – < 25 %; ≥ 25 % – < 50 %; ≥ 50 % – < 75 %; ≥ 75 % – < 100 %; 100 %), kohtausfrekvenssin pitkäaikaisarviointi ja yleinen elämänlaatu.

Yhteensä 366 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1,09:1 saamaan Votubia-hoitoa pienin minimipitoisuuksin (LT; n = 117, vaihteluväli 3–7 ng/ml), Votubia-hoitoa suurin minimipitoisuuksin (HT; n = 130, vaihteluväli 9–15 ng/ml) tai lumelääkehoitoa (n = 119). Koko populaation mediaani-ikä oli 10,1 vuotta (vaihteluväli 2,2–56,3; 28,4 % < 6 -vuotiaita, 30,9 % $6 - < 12$ -vuotiaita, 22,4 % $12 - < 18$ -vuotiaita ja 18,3 % > 18 -vuotiaita). Päähoitovaiheessa hoidon mediaanikesto oli kaikissa kolmessa ryhmässä 18 viikkoa ja 90 viikkoa (21 kuukautta), kun otetaan huomioon pää- ja jatkohoitovaiheet.

Lähtötilanteessa 19,4 %:lla potilaista oli paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia, joissa tajunta säilyi (sensorisia kohtauksia, jotka oli vahvistettu aiemmin EEG-tutkimuksella, tai motorisia kohtauksia), 45,1 %:lla oli paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia, joissa tajunta heikkeni (lähinnä ei-motorisia kohtauksia), 69,1 %:lla oli paikallisalkuisia motorisia epilepsiakohtauksia (eli paikallisalkuisia motorisia kohtauksia, joissa tajunta häiriytyi, ja/tai toissijaisesti yleistyneitä epilepsiakohtauksia) ja 1,6 %:lla oli primaarisesti yleistyneitä epilepsiakohtauksia (jotka oli vahvistettu aiemmin EEG-tutkimuksella). Kohtausfrekvenssin mediaani lähtötilanteessa oli Votubia LT-ryhmässä 35 kohtausta, Votubia HT-ryhmässä 38 kohtausta ja lumelääkeryhmässä 42 kohtausta 28 vuorokautta kohti. Useimmilla potilailla (67 %) vähintään 5 epilepsialääkehoitoa oli epäonnistunut ennen tutkimusta, ja 41,0 % käytti tutkimuksen aikana 2 epilepsialääkettä ja 47,8 % vähintään 3 epilepsialääkettä. Lähtötilanteen tiedot viittasivat siihen, että 6-18-vuotiailla potilailla oli lievää tai keskivaikeaa älyllistä kehitysvammaisuutta (60-70 pistettä Adaptive Behavior -asteikon yhteispisteissä ja Communication-, Daily Living Skills- ja Socialization-osa-alueilla).

Ensisijaisen päätetapahtuman tehotulosten yhteenveto esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5 EXIST-3 – Kohtausfrekvenssivasteen vasteprosentti (ensisijainen päätetapahtuma)

Tilastotieto	Votubia		Lumelääke
	LT, tavoitealue 3-7 ng/ml N = 117	HT, tavoitealue 9-15 ng/ml N = 130	N = 119
Vasteen saavuttaneet – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Vasteprosentin 95 % lv ^a	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Vetosuhde (vs. lumelääke)^b	2,21	3,93	
95 % lv	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-arvo (vs. lumelääke) ^c	0,008	< 0,001	
Tilastollisesti merkitsevä Bonferroni–Holm-menettelyllä arvioituna ^d	Kyllä	Kyllä	
Ei vastetta – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a Eksakti 95 % lv Clopper–Pearson-menetelmällä

^b Vetosuhde ja sen 95 % lv laskettiin logistisella regressiolla ikäryhmien mukaan stratifioituna. Vetosuhde > 1 tarkoittaa, että everolimuusiryhmän tulokset olivat paremmat.

^c p-arvot laskettiin Cochran–Mantel–Haenszel-testillä ikäryhmien mukaan stratifioituna

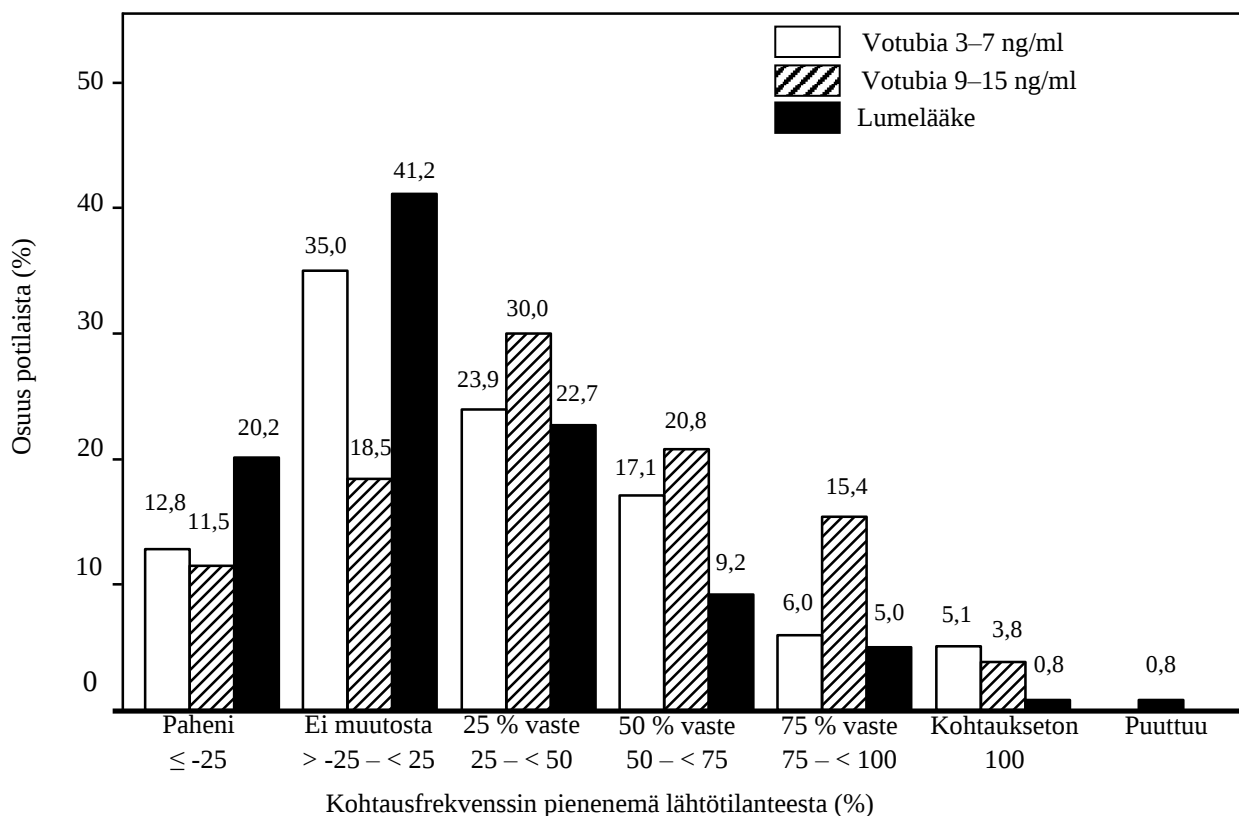
^d FWER (family-wise error rate) 2,5 %, yksitahoinen

Supportiivisessa analyysissä todettiin kohtausfrekvenssin (toinen ensisijainen päätetapahtuma) vähentyneen johdonmukaisesti lähtötilanteeseen nähden (mediaani, %): 29,3 % (95 % lv: 18,8; 41,9) Votubia LT -ryhmässä, 39,6 % (95 % lv: 35,0; 48,7) Votubia HT -ryhmässä ja 14,9 % (95 % lv: 0,1; 21,7) lumelääkeryhmässä. P-arvot paremmuudelle lumelääkkeeseen nähden olivat 0,003 (LT) ja < 0,001 (HT).

Kohtauksettomuusosuus (niiden potilaiden osuus, jotka tulivat päähoitovaiheen ylläpito-osan aikana kohtauksettomiksi) oli 5,1 % (95 % lv: 1,9; 10,8) Votubia LT -ryhmässä, 3,8 % (95 % lv: 1,3; 8,7) Votubia HT -ryhmässä ja 0,8 % (95 % lv: 0,0; 4,6) lumelääkeryhmässä.

Votubia LT- ja Votubia HT -ryhmissä vasteen saavuttaneiden osuus oli kaikissa vasteluokissa suurempi kuin lumelääkeryhmässä (kuva 1). Lisäksi kohtausten pahenemista todettiin lumelääkeryhmässä lähes kaksi kertaa niin usein kuin Votubia LT- ja Votubia HT -ryhmissä.

Kuva 1 EXIST-3 – Kohtausfrekvenssin pienenemä lähtötilanteesta, jakauma



Everolimuusilla todettiin olevan homogeeninen, johdonmukainen vaikutus kaikissa ensisijaisten tehon päätetapahtumien suhteen arvioituissa alaryhmissä, joiden määrittelyperusteena olivat ikäryhmä (taulukko 6), sukupuoli, rotu ja etninen tausta, kohtausyytyypit, kohtausfrekvenssi lähtötilanteesta, samanaikaisten epilepsialääkitysten määrä ja nimet sekä TSC:n piirteet (angiomyolipooma, SEGA ja aivokuoren tubermuutokset). Everolimuusin vaikutusta infantiilispasmeihin / epileptisiin spasmeihin tai Lennox–Gastaut’n oireyhtymään liittyviin epilepsiakohtauksiin ei ole arvioitu, eikä lääkkeen vaikutusta ole vahvistettu primaarisesti yleistyneiden epilepsiakohtausten hoidossa eikä potilailla, joilla ei ole aivokuoren tubermuutoksia.

Taulukko 6 EXIST-3 – Kohtausfrekvenssivasteen vasteprosentti ikäryhmittäin

Ikäryhmä	Votubia		Lumelääke N = 119
	LT, tavoitealue 3-7 ng/ml N = 117	HT, tavoitealue 9-15 ng/ml N = 130	
< 6 v	n = 33	n = 37	n = 34
Vasteprosentti (95 % lv) ^a	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
6 – < 12 v	n = 37	n = 39	n = 37
Vasteprosentti (95 % lv) ^a	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
12 – < 18 v	n = 26	n = 31	n = 25
Vasteprosentti (95 % lv) ^a	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
≥ 18 v^b	n = 21	n = 23	n = 23
Vasteprosentti (95 % lv) ^a	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

^a Eksakti 95 % lv Clopper–Pearson-menetelmällä

^b Iäkkäistä potilaista ei ole saatavilla tehotietoja

Päähoitovaiheen lopussa 2 – < 11-vuotiaiden potilaiden yleinen elämänlaatu (jonka mittarina toimi Childhood Epilepsy Questionnaire -kyselyn yleisen elämänlaadun kokonaispisteiden [QOLCE-pisteiden] keskimuutos lähtötilanteesta) oli säilynyt sekä kussakin Votubia-hoitoryhmässä että lumelääkeryhmässä.

Kohtaushäviönsä pienentä säilyi noin 2 vuoden arviointiajanjakson ajan. Herkkyysanalyysin perusteella, jossa otettiin huomioon potilaat, jotka lopettivat everolimuushoidon ennalähtöisesti huonon vasteen vuoksi, väteosuudet olivat vuoden everolimuushähtistuksen jälkeen 38,4 % (95 % lv: 33,4;43,7) ja kahden vuoden everolimuushähtistuksen jälkeen 44,4 % (95 % lv: 38,2;50,7).

Vaiheen III tutkimus SEGA-potilailla

EXIST-1 (tutkimus CRAD001M2301) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu vaiheen III monikeskustutkimus, jossa Votubiaa ja lumelääkettä verrattiin. Siihen otettiin SEGA-potilaita iästä riippumatta. Potilaat satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan joko Votubiaa tai vastaavaa lumelääkettä. Tutkimukseen osallistumiseksi vaadittiin vähintään yksi magneettikuvauksessa havaittu, pisimmältä läpimitaltaan $\geq 1,0$ cm oleva SEGA-leesio (perustuen paikalliseen radiologiseen arviointiin). Lisäksi vaadittiin eri ajankohtina otettua radiologista näyttöä SEGA:n kasvusta, uuden pisimmältä läpimitaltaan $\geq 1,0$ cm olevan SEGA-leesion ilmaantumisenä tai hydrokefalian kehitymisestä tai pahenemisestä.

Primääri tehopäätetapahtuma oli SEGA-väteprosentti, joka perustui itsenäiseen keskitettyyn radiologiseen arviointiin. Analyysi stratifioitiin alaryhmiin sen mukaan, käyttikö potilas satunnaistamisvaiheessa ensisijaisia indusoivia epilepsialääkkeitä (kyllä/ei).

Keskeisiä sekundääripäätetapahtumia olivat hierarkkisessa testausjärjestyksessä absoluuttinen muutos kaikkien 24 tunnin EEG:ssä havaittujen kouristustapahtumien esiintymistiheydessä lähtötasosta viikkoon 24 mennessä sekä aika SEGA-leesion etenemiseen ja iholeesioiden väteprosentti.

Kokonaisuudessaan satunnaistettiin 117 potilasta, joista 78 sai Votubiaa ja 39 lumelääkettä. Tutkimushaarat olivat yleisesti hyvin tasapainossa demografisten tietojen, lähtötason tautitietojen ja aiempien SEGA-hähtöjen suhteen. Koko potilaspopulaatiosta 57,3 % oli miespuolisia ja 93,2 % valkoihoisia. Mediaani-ikä tutkimuspopulaatiossa oli 9,5 vuotta (Votubia-haaran väli: 1,0-23,9; lumelääkehaaran väli: 0,8-26,6) 69,2 % potilaista oli 3- <18 -vuotiaita tutkimukseenottohetkellä; 17,1 % oli <3 -vuotiaita tutkimukseenottohetkellä).

Tutkimukseen otetuista potilaista 79,5 %:lla oli molemminpuolinen SEGA, 42,7 %:lla oli ≥ 2 kohde-SEGA-leesiota, 25,6 %:lla kasvua aivokammion alapinnalle, 9,4 %:lla oli näyttöä syvästä parenkymaalisesta invasiosta; 6,8 %:lla oli radiologista näyttöä hydrokefaliasta ja 6,8 %:lle oli tehty aiemmin SEGA:han liittyvä kirurginen toimenpide. 94,0 %:lla potilaista oli iholeesioita lähtö-tilanteessa ja 37,6 %:lla oli munuaisissa kohdeangiomyolipoomaleesioita (vähintään yksi angiomyolipooma pisimmältä läpimitaltaan ≥ 1 cm).

Sokkoutetun hähtön mediaanipituus oli Votubia-ryhmässä 9,6 kuukautta (väli: 5,5-18,1) ja lumeryhmässä 8,3 kuukautta (väli: 3,2-18,3).

Tulokset osoittivat, että Votubia oli parempi kuin lumelääke primääripäätetapahtuman eli parhaan SEGA-kokonaisvasteen suhteen ($p < 0,0001$). Väteprosentti oli Votubia-ryhmässä 34,6 % (95 % luottamusväli [lv] 24,2; 46,2) ja lumeryhmässä 0 % (95 % lv 0,0; 9,0) (Taulukko 7). Lisäksi aivokammiotilavuus pieneni kaikilla Votubia-ryhmän 8 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa radiologista näyttöä hydrokefaliasta.

Potilaat, jotka saivat aluksi lumevalmistetta, saivat vaihtaa everolimuushähtöön, kun SEGA eteni ja kun todettiin, että everolimuushähtö oli parempi kuin lumevalmiste. Kaikkia vähintään yhden annoksen everolimuushähtöä saaneita potilaita seurattiin, kunnes lääkevalmisteen käyttö lopetettiin tai potilaat olivat olleet mukana tutkimuksen loppuun. Lopullisen analyysin hetkellä kaikkien tällaisten potilaiden hähtöksen keston mediaani oli 204,9 viikkoa (vaihteluväli 8,1 - 253,7). Lopullisessa analyysissä paras SEGA-kokonaisväte oli suurentunut 57,7 %:iin (95 % lv: 47,9; 67,0).

Yksikään potilaista ei tarvinnut kirurgisia toimenpiteitä SEGA:n vuoksi koko tutkimuksen aikana.

Taulukko 7 EXIST-1 – SEGA vaste

	Primäärianalyysi ³			Lopullinen analyysi ⁴
	Votubia n = 78	Lume n = 39	p-arvo	Votubia n = 111
SEGA-vasteprosentti ^{1,2} - (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
95 % luottamusväli	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Paras SEGA-kokonaisvaste - (%)				
Vaste	34,6	0		57,7
Eteneminen pysähtynyt	62,8	92,3		39,6
Tauti eteni	0	7,7		0
Ei arvioitavissa	2,6	0		2,7

¹ itsenäisen keskitetyn radiologisen arvioinnin mukaan

² SEGA-vaste vahvistettiin toistetuilla kuvauksilla. Vasteen määritelmä oli seuraava: ≥ 50 % pienenemä SEGA-leesioiden yhteistilavuudessa suhteessa lähtötilanteeseen, ei yksiselitteistä pahanemista muissa kuin kohde-SEGA-leesioissa, ei uusia pisimmältä läpimitaltaan ≥ 1 cm kokoisia SEGA-leesioita, ei hydrokefalian kehittymistä eikä pahanemista

³ Primäärianalyysi kaksoissokkoutetusta jaksosta

⁴ Lopullinen analyysi sisältää potilaat, jotka siirtyivät lumeryhmästä; everolimuusialtistuksen keston mediaani oli 204,9 viikkoa

Hoitovaikutukset olivat johdonmukaiset kaikissa arvioituissa alaryhmissä (eli entsyymejä indusoiva epilepsialääke käytössä / ei käytössä, sukupuoli ja ikä) primäärianalyysin hetkellä.

Kaksoissokkoutetun jakson aikana SEGA:n tilavuuden pienentyminen oli ilmeistä ensimmäisten 12 viikon Votubia-hoidon aikana: 29,7 %:lla (22/74) tilavuus pieneni ≥ 50 % ja 73,0 %:lla (54/74) potilaista tilavuus pieneni ≥ 30 %. Tilavuus pysyi pienentyneenä viikolle 24, jolloin 41,9 %:lla (31/74) potilaista tilavuus oli pienentynyt ≥ 50 % ja tilavuus oli pienentynyt ≥ 30 prosenttia 78,4 %:lla (58/74).

Tutkimuksessa everolimuusia saaneilla potilailla (n = 111), lumeryhmästä siirtyneet mukaan lukien, jo 12 viikkoa everolimuusihoito aloittamisesta alkanut kasvainvaste oli säilynyt myöhempinä tarkasteluajankohtina. Niiden potilaiden osuus, joiden SEGA:n tilavuus oli pienentynyt vähintään 50 %, oli 45,9 % (45/98) 96 viikkoa ja 62,1 % (41/66) 192 viikkoa everolimuusihoito aloittamisesta. Myös niiden potilaiden osuus, joiden SEGA:n tilavuus pieneni vähintään 30 %, oli 71,4 % (70/98) 96 viikkoa ja 77,3 % (51/66) 192 viikkoa everolimuusihoito aloittamisesta.

Ensimmäisen keskeisen sekundäripäätetapahtuman eli kouristuskohtausten esiintymistiheyden muutoksen analyysistä ei voitu tehdä johtopäätöksiä. Seuraavista kahdesta sekundäripäätetapahtumasta (aika SEGA:n etenemiseen ja iholeesioiden vasteprosentti) saatiin positiiviset tulokset, mutta niitä ei tästä syystä pystytty muodollisesti luokittelemaan tilastollisesti merkitseviksi.

Mediaaniaikaa SEGA-leesioiden etenemiseen itsenäisen keskitetyn radiologisen arvion mukaan ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Etenemistä havaittiin ainoastaan lumeryhmässä (15,4 %; p = 0,0002). Etenemisvapaiden potilaiden arvioitu osuus oli 6 kuukauden kohdalla 100 % Votubia-ryhmässä ja 85,7 % lumeryhmässä. Kestäviä vasteita todettiin everolimuusiin siirtyneiden potilaiden satunnaistettujen ja lumeryhmään satunnaistettujen myöhemmin everolimuusiin siirtyneiden potilaiden pitkäaikaisseurannassa.

Primäärianalyysin hetkellä todettiin, että Votubia paransi kliinisesti merkitsevästi iholeesioiden vastetta (p = 0,0004). Vasteprosentti oli Votubia-ryhmässä 41,7 % (95 % lv 30,2; 53,9) ja lumeryhmässä 10,5 % (95 % lv 2,9; 24,8). Lopullisessa analyysissä iholeesioiden vasteluku oli suurentunut 58,1 %:iin (95 % lv: 48,1; 67,7).

Vaiheen II tutkimus SEGA-potilailla

Votubian turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi SEGA-potilailla toteutettiin prospektiivinen, avoin, yksihaarainen vaiheen II tutkimus (CRAD001C2485). Tutkimuksen mukaanottokriteerinä oli radiologisesti todennettu etenevä SEGA.

Keskitetysti riippumattoman radiologin arvioima muutos SEGA:n tilavuudessa 6 kuukauden varsinaisen hoitoajan kuluessa oli tutkimuksen ensisijainen vastemuuttaja. Kun tutkimuksen varsinainen hoitovaihe päättyi, potilaat voivat siirtyä tutkimuksen jatkovaiheeseen, jossa SEGA:n tilavuutta arvioitiin 6 kuukauden välein.

Yhteensä 28 potilasta sai Votubia-hoitoa. Potilaiden mediaani-ikä oli 11 vuotta (vaihteluväli 3-34), potilaista 61 % oli miehiä ja 86 % oli valkoihoisia. Kolmellatoista potilaalla (46 %) oli sekundaarinen pienempi SEGA, joista 12 sijaitti kontralateraalissa aivokammiossa.

Primaarinen SEGA:n tilavuus pieneni 6 kuukauden kohdalla verrattuna lähtötasoon ($p < 0,001$ [ks. Taulukko 8]). Potilaille ei kehittynyt uusia leesiota, hydrokefalian pahentumista tai lisääntyntä kallonsisäistä painetta eikä kukaan tarvinnut kirurgista resektiota tai muuta SEGA-hoitoa.

Taulukko 8 Muutokset primaarisen SEGA:n tilavuudessa ajan kuluessa

SEGA-tilavuus (cm ³)	Itsenäinen keskitetty arvio						
	Lähtötilanne n = 28	6 kk n = 27	12 kk n = 26	24 kk n = 24	36 kk n = 23	48 kk n = 24	60 kk n = 23
Primäärikasvaintilavuus							
Keskiarvo	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(keskihajonta)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Mediaani	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
väli	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
Pieneneminen lähtötilanteesta							
Keskiarvo		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(keskihajonta)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Mediaani		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
väli		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Prosentuaalinen pieneneminen lähtötilanteesta, 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)
Ei muutosta		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Kasvu		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Seuraavat seikat tukivat primaarianalyysin vahvuutta ja johdonmukaisuutta:

- muutos primaarin SEGA:n tilavuudessa paikallisen tutkijalääkärin arvion mukaan ($p < 0,001$); 75 %:lla potilaista kasvain pieneni ≥ 30 % ja 39,3 %:lla ≥ 50 %.
- muutos SEGA:n kokonaistilavuudessa keskitetyn riippumattoman arvioijan ($p < 0,001$) tai paikallisen tutkijalääkärin ($p < 0,001$) mukaan.

Yhden potilaan kohdalla saavutettiin ennalta määritelty hoidon onnistumisen kriteeri (SEGA:n tilavuuden pieneneminen >75 %) ja tutkimuslääkehoito keskeytettiin väliaikaisesti, mutta SEGA alkoi kasvaa uudelleen seuraavalla arvioinnilla 4,5 kuukauden kohdalla ja hoito aloitettiin uudelleen.

Pitkäaikaisseuranta, jonka mediaani oli 67,8 kk (väli: 4,7–83,2), osoitti tehon säilyvän pitkäaikaisesti.

Muut tutkimukset

Votubia-hoitoa saavilla potilailla suutulehdus on yleisimmin raportoitu haittavaikutus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä, yksihaaraisessa tutkimuksessa postmenopausaalisille, edennyt rintasyöpää sairastaville potilaille (N=92) annettiin paikallishoitona alkoholitonta deksametasoni-oraaliliuosta 0,5 mg/5 ml suuvenä (4 kertaa päivässä ensimmäisten 8 hoitoviikon aikana) vähentämään suutulehduksen esiintyvyyttä ja vaikeusastetta. Samanaikaisesti potilaille aloitettiin Afinitor-hoito (everolimuusi, 10 mg/vrk) yhdessä eksemestaanin (25 mg/vrk) kanssa. Vaikeusasteen ≥ 2 suutulehduksen esiintyvyys oli viikon 8 kohdalla 2,4 % (n=2/85 arvioitavista potilaista), joka on vähemmän kuin historiallisesti on raportoitu. Vaikeusasteen 1 suutulehduksen esiintyvyys oli 18,8 % (n=16/85), eikä vaikeusasteen 3 tai 4 suutulehduksia raportoitu. Kokonaisuudessaan tutkimuksen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen everolimuusin aikaisemmin havaitun turvallisuustiedon kanssa (ml. onkologiset ja tuberoosiskleroosiin liittyvät indikaatiot). Poikkeuksena oli suun kandidiaasi, jonka esiintyvyys oli hieman korkeampi ja jota raportoitiin 2,2 % (n=2/92) potilaista.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Votubia-valmisteen käytöstä angiomyolipooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Myyntiluvan haltija on saanut päätökseen Votubian pediatrian tutkimussuunnitelman TSC:hen liittyvissä vaikeahoitoisissa epilepsia-kohtauksissa. Tähän valmisteyhteenvetoon on päivitetty näiden Votubia-tutkimusten tulokset pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, everolimuusin huippupitoisuuksien ($C_{\max}$) saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 1 tunti, kun 5 mg tai 10 mg everolimuusiannos otettiin kerran vuorokaudessa joko tyhjään mahaan tai pienen rasvattoman välipalan yhteydessä. $C_{\max}$ on suhteessa annokseen 5-10 mg annoksia käytettäessä. Everolimuusi on P-gp:n substraatti ja estää kohtalaisessa määrin P-gp-toimintaa.

Ruoan vaikutus

Terveillä henkilöillä runsasrasvaiset ateriat pienensivät 10 mg Votubia-tableteilla saavutettua systeemistä altistusta (AUC-arvoilla mitattuna) 22 %, ja veren huippupitoisuus ($C_{\max}$) pieneni 54 %. Vähärasvainen ateria pienensi AUC-arvoa 32 % ja $C_{\max}$ -arvoa 42 %.

Runsasrasvaiset ateriat pienensivät AUC-arvoa 11,7 % ja huippupitoisuutta veressä ($C_{\max}$) 59,8 % terveillä henkilöillä, jotka saivat yksittäisen 9 mg (3 x 3 mg) annoksen Votubiaa dispergoituvien tablettien suspensiona. Vähärasvainen ateria pienensi AUC-arvoa 29,5 % ja $C_{\max}$ -arvoa 50,2 %.

Vaikuttaa kuitenkin siltä, että ruoka ei vaikuttanut elimistöön imeytyneen lääkkeen pitoisuus-aikaprofiiliin 24 tuntia kummankaan valmistemuodon annoksen jälkeen.

Suhteellinen biologinen hyötyosuus/bioekvivalenssi

Suhteellisen biologisen hyötyosuuden tutkimuksessa viiden 1 mg everolimuusitabletin anto vesisuspensionä tuotti vastaavan $AUC_{0-\infty}$ -arvon kuin viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin anto. Viiden suspensionä annetun 1 mg everolimuusitabletin tuottama $C_{\max}$ -arvo oli 72 % viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin tuottamasta $C_{\max}$ -arvosta.

Bioekvivalenssitutkimuksessa 5 mg dispergoituvan tabletin anto vesisuspensionä tuotti vastaavan $AUC_{0-\infty}$ -arvon kuin viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin anto. Suspensionä annetun 5 mg dispergoituvan tabletin tuottama $C_{\max}$ -arvo oli 64 % viiden ehjän 1 mg everolimuusitabletin tuottamasta $C_{\max}$ -arvosta.

Jakautuminen

Veren ja plasman everolimuusipitoisuuksien suhde riippuu lääkkeen pitoisuuksista ja on 17–73 %, kun pitoisuus on 5–5 000 ng/ml. Syöpäpotilaat, jotka käyttävät 10 mg Votubia-annoksia vuorokaudessa, noin 20 % elimistön everolimuusista on plasmassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 74-prosentista sekä terveillä henkilöillä että potilailla, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, näennäisen sentraalisen tilan jakautumistilavuus (V_d) oli 191 l ja näennäisen perifeerisen tilan jakautumistilavuus 517 l.

Ei-kliiniset rottatutkimukset viittaavat siihen, että:

- Everolimuusi kulkeutuu nopeasti aivoihin ja poistuu sitten hitaasti aivoista
- [3H]-everolimuusin radioaktiiviset metaboliitit eivät läpäise veri-aivoestettä merkitsevässä määrin
- Everolimuusin kulkeutuminen aivoihin on annosriippuvaista; tämä vastaa hypoteesia, että aivokapillaarien endoteelisolujen ulosvirtauspumpun toiminta saturoituu
- Siklosporiinin (P-gp:n estäjä) samanaikainen anto suurentaa aivokuoren everolimuusialtistusta veri-aivoesteen P-gp-toiminnan estymistä vastaavalla tavalla.

Everolimuusin jakautumisesta ihmisäivoihin ei ole kliinistä tietoa. Ei-kliinisissä rottatutkimuksissa todettiin, että lääke jakautui aivoihin sekä laskimoon annettuna että perorallisen annon jälkeen.

Biotransformaatio

Everolimuusi on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti. Kun lääke otetaan suun kautta, tärkein ihmisen verenkierrassa havaittava komponentti on everolimuusi. Ihmisveressä on havaittu kuusi everolimuusin päämetaboliittia, joista kolme on monohydroksyloituneita metaboliitteja, kaksi taas rengasrakenteen hydrolyysin kautta muodostuvia metaboliitteja ja yksi everolimuusin fosfatidyylikoliinikonjugaatti. Näitä metaboliitteja havaittiin myös eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, ja niiden aktiviteetti vaikutti olevan noin 100 kertaa pienempi kuin kanta-aineen. Näin ollen everolimuusin katsotaan aikaansaavan valtaosan farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta.

Eliminaatio

10 mg/vrk everolimuusiannosten orallisen puhdistuman (Cl/F) keskiarvo oli 24,5 l/h potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia. Everolimuusin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 30 tuntia.

Syöpäpotilailla ei ole tehty spesifisiä eliminaatiotutkimuksia, mutta käytettävissä on elinsiirto-potilailla tehdyistä tutkimuksista saatua tietoa. Kun kerta-annos radioaktiivisesti leimattua everolimuusia otettiin yhdessä siklosporiinin kanssa, 80 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 5 % virtsaan. Kanta-ainetta ei havaittu sen paremmin virtsassa kuin ulosteessakaan.

Vakaan tilan farmakokinetiikka

Kun everolimuusia annettiin potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, vakaan tilan $AUC_{0-\tau}$ oli suhteessa annokseen 5–10 mg vuorokausiannoksia käytettäessä. Vakaa tila saavutettiin 2 viikossa. C_{max} on suhteessa annokseen 5–10 mg annoksia käytettäessä. t_{max} on 1–2 tuntia annoksen jälkeen. Vakaassa tilassa $AUC_{0-\tau}$ -arvon ja annosta edeltävien minimipitoisuuksien välillä oli merkitsevä korrelaatio.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Votubian turvallisuutta, siedettävyyttä ja farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdessa tutkimuksessa, joissa 8 ja 34 aikuiselle tutkittavalle, jolla maksan toiminta oli heikentynyt, annettiin suun kautta kerta-annos Votubia-tabletteja ja heitä verrattiin potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ensimmäisessä tutkimuksessa everolimuusin AUC-keskiarvo 8 potilaalla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), oli kaksinkertainen verrattuna 8 potilaaseen, joiden maksan toiminta oli normaali.

Toiseen tutkimukseen osallistui 34 potilasta, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Normaaleihin henkilöihin verrattuna altistus (AUC_{0-inf}) suureni 1,6-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli lievää (Child-Pugh-luokka A), 3,3-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B) ja 3,6-kertaiseksi, kun maksan vajaatoiminta oli vaikeaa (Child-Pugh-luokka C).

Toistuvien annosten farmakokinetiikan simulaatiot tukevat Child–Pugh-luokitukseen perustuvien annossuositusten käyttöä maksan vajaatoimintapotilailla.

Näiden kahden tutkimuksen tulosten perusteella annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kun populaatiofarmakokinetiikan analyysissä tutkittiin 170 potilasta, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, kreatiniinipuhdistuman (25–178 ml/min) ei havaittu vaikuttavan merkitsevässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan. Elinsiirron jälkeinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman vaihteluväli 11–107 ml/min) ei vaikuttanut everolimuusin farmakokinetiikkaan elinsiirtopotilailla.

Pediatriset potilaat

SEGA-potilailla, everolimuusin C_{min} oli arviolta annosriippuvainen annosalueella 1,35–14,4 mg/m².

SEGA-potilailla C_{min} -arvojen mg/m²-annokseen suhteutettu geometrinen keskiarvo oli alle 10-vuotiailla potilailla 54 % ja 10-18-vuotiailla 40 % pienempi kuin (yli 18-vuotiailla). Tämä viittaa siihen, että everolimuusin puhdistuma on nopeampaa nuorilla potilailla. Rajalliset tiedot alle 3-vuotiaista potilaista (n=13) osoittavat, että potilailla, joiden kehon pinta-ala on pieni (0,556 m²), kehon pinta-alan mukaan normalisoitu puhdistuma on noin kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla potilailla. Tämän vuoksi oletetaan, että vakaa tila voidaan saavuttaa aikaisemmin alle 3-vuotiailla potilailla (annossuositukset - ks. kohta 4.2).

Everolimuusin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla potilailla. Kuitenkin CYP3A4-entsyymiaktiivisuus on raportoitu olevan alhainen syntymähetkellä ja nousevan ensimmäisen elinvuoden aikana, mikä voi vaikuttaa everolimuusin puhdistumaan tässä potilasryhmässä.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä arvioitiin 111 iältään 1,0-27,4-vuotiaan SEGA-potilaan tietoja (mukaan lukien 18 iältään 1–alle 3-vuotiaasta potilasta, joiden kehon pinta-ala oli $0,42\text{ m}^2$ – $0,74\text{ m}^2$), jotka osoittivat, että kehon pinta-alan mukaan normalisoitu puhdistuma on yleensä suurempi nuoremmilla potilailla. Populaatiofarmakokinetiikan mallisimulaatiot osoittivat, että 7 mg/m^2 aloitusannos on tarpeen $C_{\min}$ -arvon $5\text{--}15\text{ ng/ml}$ saavuttamiseksi alle 3-vuotiailla potilailla. Näin ollen suurempaa 7 mg/m^2 aloitusannosta suositellaan 1–alle 3-vuotiaille SEGA-potilaille (ks. kohta 4.2).

Kun dispergoituvia Votubia-tabletteja annettiin TSC-potilaille, joilla oli vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia, nuoremmilla potilailla havaittiin taipumus pienempiin $C_{\min}$ -pitoisuuksiin suhteessa annokseen (mg/m^2). $C_{\min}$ -pitoisuuden mediaani suhteessa annokseen (mg/m^2) oli nuoremmissa ikäryhmissä pienempi, mikä viittaa siihen, että everolimuusin puhdistuma suhteessa kehon pinta-alaan oli nuoremmilla potilailla suurempi.

Votubia-pitoisuuksia tutkittiin yhdeksällä 1–< 2-vuotiaalla TSC-potilaalla, joilla oli vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia. Annetut annokset olivat suuruudeltaan 6 mg/m^2 (absoluuttinen annosväli $1\text{--}5\text{ mg}$) ja niiden aikaansaamat pienimmät pitoisuudet olivat välillä $2\text{--}10\text{ ng/ml}$ (mediaani 5 ng/ml ; yhteensä > 50 mittausta). Tietoja alle 1-vuotiaista potilaista, joilla on TSC-kohtauksia, ei ole saatavilla.

Läkkäät

Syöpäpotilailla tehdyssä populaatiofarmakokinetiikan analyysissä ei havaittu, että ikä (27–85 v) olisi vaikuttanut merkitsevässä määrin everolimuusin oraaliseen puhdistumaan.

Etninen tausta

Oraalinen puhdistuma (Cl/F) on samaa luokkaa japanilaisilla ja valkoihoisilla syöpäpotilailla, joiden maksan toiminta on samanlaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella Cl/F on mustilla elinsiirtopotilailla keskimäärin 20 % suurempi.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tietoja TSC-potilaista, joilla oli vaikeahoitoisia epilepsia-kohtauksia, arvioitiin konditionaalisella logistisella regressioanalyysillä tutkimuksen CRAD001M2304 päähoitovaiheessa, jossa selvitettiin kohtausvasteen todennäköisyyttä suhteessa ajan suhteen normalisoituihin $C_{\min}$ -pitoisuuksiin (Time Normalized (TN)- $C_{\min}$). Tiedot stratifioitiin ikäryhmäkohtaisesti. Analyysin tulokset viittasivat siihen, että TN- $C_{\min}$ -pitoisuuksien suurenemisella 2-kertaisiksi oli yhteys 2,172-kertaiseen suurenemaan (95 % lv: 1,339; 3,524) kohtausvasteen todennäköisyydessä tarkastellulla TN- $C_{\min}$ alueella $0,97\text{--}16,40\text{ ng/ml}$. Lähtötilanteen kohtausfrekvenssi oli merkitsevä tekijä kohtausvasteessa (vetosuhde $0,978$ [95 % lv: $0,959$; $0,998$]). Tämä lopputulos on yhdenmukainen tulosten kanssa, jotka saatiin, kun absoluuttisen kohtausfrekvenssin log-arvoja päähoitovaiheen ylläpito-osassa ennustettiin lineaarisella regressiomallilla. Nämä tulokset viittasivat siihen, että kun TN- $C_{\min}$ -pitoisuudet suurenivat 2-kertaisiksi, havaittiin tilastollisesti merkitsevä 28 % pienenemä (95 % lv: 12 %; 42 %) absoluuttisessa kohtausfrekvenssissä. Sekä lähtötilanteen kohtausfrekvenssi että TN- $C_{\min}$ ennustivat merkitsevästi ($\alpha = 0,05$) absoluuttista kohtausfrekvenssiä kyseisessä lineaarisessa regressiomallissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Everolimuusin turvallisuusprofiilia arvioitiin ei-kliinisesti hiirellä, rotalla, kääpiösiialla, apinalla ja kanilla. Tärkeimmät kohde-elimet olivat molempien sukupuolten sukuelimet (kivesten siementiehyiden degeneraatio, siittiöiden määrän väheneminen lisäkiveksissä ja kohdun atrofia) useilla lajeilla, keuhkot (alveolien makrofagimäärän suureneminen) rotalla ja hiirellä, haima (eksokriinisten solujen degranulaatio apinoilla ja vakuolisaatio miniporsaila ja saarekesolujen degeneroituminen apinoilla) ja silmät (mykiön etusauman sameus) ainoastaan rotalla. Vähäisiä munuaismuutoksia havaittiin rotalla (ikään liittyvän lipofuskiinikertymän pieneneminen munuaistubulusten epiteelissä, hydronefroosin lisääntyminen) ja hiirellä (taustamuutosten pieneneminen). Apinalla ja kääpiösiialla ei havaittu viitteitä munuaistoksisuudesta.

Everolimuusi vaikutti pahentavan spontaanisti eläinten perussairauksia (krooninen myokardiitti rotalla, plasman ja sydämen coxsackievirusinfektiot apinalla, ruoansulatuskanavan kokkidi-infektiot kääpiösiialla, ihomuutokset hiirellä ja apinalla). Näitä löydöksiä havaittiin yleensä terapeuttisen altistuksen luokkaa olevilla tai sitä suuremmilla systeemisillä altistustasoilla. Rotalla havaitut löydökset todettiin kuitenkin terapeuttista altistusta pienempien pitoisuuksien yhteydessä, sillä aine jakautuu voimakkaasti kudoksiin.

Rotalla tehdyssä urosten hedelmällisyyttä koskeneessa tutkimuksessa kivesten morfologiassa esiintyi muutoksia vähintään 0,5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä, ja 5 mg/kg pitoisuuksien yhteydessä havaittiin siittiöiden liikkuvuuden ja määrän ja plasman testosteronipitoisuuksien pienenemistä. Nämä pitoisuudet olivat terapeuttisen altistusalueen puitteissa ja heikensivät urosten hedelmällisyyttä. Muutosten korjautuvuudesta saatiin näyttöä.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa valmiste ei vaikuttanut naaraiden hedelmällisyyteen. Kun naarasrotille annettiin suun kautta $\geq 0,1$ mg/kg everolimuusiannoksia (noin 4 % AUC_{0-24h}-arvosta potilailla, joiden vuorokausiannos on 10 mg), implantaatiota edeltävät alkiokuolemat kuitenkin lisääntyivät.

Everolimuusi läpäisi istukan ja oli toksista sikiölle. Rotalla everolimuusi aiheutti alkio-/sikiötoksisuutta terapeuttista altistusta pienemmän systeemisen altistuksen yhteydessä. Seurauksina olivat kuolleisuuden lisääntyminen ja sikiöiden painon pieneneminen. Luustomuutosten ja epämuodostumien (esim. rintalastahalkioiden) esiintyvyys suureni 0,3 ja 0,9 mg/kg annoksilla. Kanilla havaittiin selvää alkiotoksisuutta, joka ilmeni myöhäisten resorptioiden yleistymisenä.

Nuorilla rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa systeemisiä haittavaikutuksia olivat kehon painonnousun vähentyminen, ruoankulutuksen vähentyminen ja eräiden kehitysvaiheiden saavuttamisen viivästyminen. Tilanne palautui kokonaan tai osittain, kun lääkkeen anto lopetettiin. Vaikuttaa siltä, ettei aikuisiin eläimiin verrattuna ole merkittävää eroa nuorten eläinten herkkyydessä everolimuusin haittavaikutusreaktioille, lukuun ottamatta rottaspesifistä mykiölöydöstä (jolle nuoret eläimet näyttivät olevan alttiimpia). Nuorilla apinoilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei todettu merkityksellistä toksisuutta.

Genotoksisuustutkimuksessa, joissa tarkasteltiin relevantteja genotoksisuuden päätapahtumia, ei saatu näyttöä klastogeenisuudesta eikä mutageenisuudesta. Kun everolimuusia annettiin hiirelle ja rotalle enintään 2 vuoden ajan, ei havaittu mitään onkogeenisia vaikutuksia edes suurimmilla annoksilla, jotka vastasivat 4,3 kertaa (hiiri) ja 0,2 kertaa (rotta) arvioitua kliinistä altistusta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyloitu hydroksitolueeni (E 321)
Magnesiumstearaatti
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Krospovidoni (tyyppi A)
Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti
2 vuotta.

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti
3 vuotta.

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti
3 vuotta.

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti
3 vuotta.

Käyttövalmiin suspension stabiilisuuden on osoitettu olevan 30 minuuttia mittaruiskussa ja 60 minuuttia pienessä lasissa. Suspensio on annettava välittömästi valmistuksen jälkeen. Jos suspensiota ei ole käytetty 30 minuutin kuluessa valmistuksesta mittaruiskussa tai 60 minuutin kuluessa valmistuksesta pienessä lasissa, se on heitettävä pois ja valmistettava uusi suspensio.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Perforoitu Al/polyamidi/Al/PVC-kerta-annosläpipainopakkaus, jossa 10 x 1 dispergoituvaa tablettia.

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti

Pakkauksissa on 30 x 1 dispergoituvaa tablettia.

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti

Pakkauksissa on 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 dispergoituvaa tablettia.

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti

Pakkauksissa on 30 x 1 tai 100 x 1 dispergoituvaa tablettia.

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti

Pakkauksissa on 30 x 1 tai 100 x 1 dispergoituvaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Mittaruiskun käyttö

Määrätty annos Votubia dispergoituvia tabletteja laitetaan 10 ml mittaruiskuun, jossa on merkkiviivat 1 ml välein. Yhteen mittaruiskuun ei saa laittaa enempää kuin 10 mg Votubia dispergoituvia tabletteja eikä enempää kuin 5 dispergoituvaa tablettia. Jos tarvitaan isompaa annosta tai tablettimäärää, valmistetaan toinen mittaruisku. Dispergoituvia tabletteja ei saa hajottaa tai murskata. Ruiskuun vedetään noin 5 ml vettä ja 4 ml ilmaa. Täytetty ruisku asetetaan säilytysastiaan (kärki ylöspäin) kolmen minuutin ajaksi, kunnes Votubia dispergoituvat tabletit ovat suspendoituneet. Ruiskua käännettäessä varovasti viisi kertaa ylösalaisin ja takaisin juuri ennen annostelua. Suspension annostelun jälkeen vedetään noin 5 ml vettä ja 4 ml ilmaa samaan ruiskuun ja pyöritellään sisältöä loppujen hiukkasten sekoittamiseksi veteen. Koko ruiskun sisältö annostellaan.

Pienen lasin käyttö

Määrätty annos Votubia dispergoituvia tabletteja laitetaan pieneen lasiin (koko enintään 100 ml), jossa on noin 25 ml vettä. Yhteen lasiin ei saa laittaa enempää kuin 10 mg Votubia dispergoituvia tabletteja eikä enempää kuin 5 dispergoituvaa tablettia. Jos tarvitaan isompaa annosta tai tablettimäärää, valmistetaan toinen lasillinen. Dispergoituvia tabletteja ei saa hajottaa tai murskata. Suspension annetaan valmistua kolmen minuutin ajan ja sitä sekoitetaan varovasti lusikalla juuri ennen suspension juomista. Suspension annostelun jälkeen lasiin lisätään noin 25 ml vettä ja sekoitetaan samalla lusikalla loppujen hiukkasten sekoittamiseksi veteen. Koko lasin sisältö annostellaan.

Täydelliset kuvitetut valmistusohjeet ovat pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Käyttöohjeet”.

Tärkeää tietoa huoltajille

Paikallisen altistuksen yhteydessä imeytyvän everolimuusin määrää ei tunneta. Tämän vuoksi huoltajan on hyvä välttää suspension koskettamista. Kädet on pestävä huolellisesti ennen ja jälkeen suspension valmistuksen.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti

EU/1/11/710/014-015

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. syyskuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite (osoitteet)

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 2,5 mg tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

10 x 1 tablettia
30 x 1 tablettia
100 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 2,5 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 2,5 mg tabletti
everolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 5 mg tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

30 x 1 tablettia
100 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 5 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 5 mg tabletti
everolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 10 mg tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg everolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

10 x 1 tablettia
30 x 1 tablettia
100 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 10 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 10 mg tabletti
everolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1 mg everolimuusua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Dispergoituva tabletti

30 x 1 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Tabletit on sekoitettava veteen ennen annostelua.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/710/016 30 x 1 dispergoituvaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 1 mg, dispergoituva tabletti, lyhennetty muoto [disp. tabl.] hyväksytään teknisistä syistä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2 mg everolimuusua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Dispergoituva tabletti

10 x 1 dispergoituvaa tablettia
30 x 1 dispergoituvaa tablettia
100 x 1 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Tabletit on sekoitettava veteen ennen annostelua.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/710/009	10 x 1 dispergoituvaa tablettia
EU/1/11/710/010	30 x 1 dispergoituvaa tablettia
EU/1/11/710/011	100 x 1 dispergoituvaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 2 mg, dispergoituva tabletti, lyhennetty muoto [disp. tabl.] hyväksytään teknisistä syistä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 3 mg everolimuusaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Dispergoituva tabletti

30 x 1 dispergoituvaa tablettia
100 x 1 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Tabletit on sekoitettava veteen ennen annostelua.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/710/012	30 x 1 dispergoituvaa tablettia
EU/1/11/710/013	100 x 1 dispergoituvaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti, lyhennetty muoto [disp. tabl.] hyväksytään teknisistä syistä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg everolimuusua.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Dispergoituva tabletti

30 x 1 dispergoituvaa tablettia
100 x 1 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Tabletit on sekoitettava veteen ennen annostelua.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/710/014	30 x 1 dispergoituvaa tablettia
EU/1/11/710/015	100 x 1 dispergoituvaa tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti, lyhennetty muoto [disp. tabl.] hyväksytään teknisistä syistä

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti
everolimuusi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Votubia 2,5 mg tabletti

Votubia 5 mg tabletti

Votubia 10 mg tabletti

everolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä **Votubia** on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät **Votubia**-valmistetta
3. Miten **Votubia**-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. **Votubia**-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä **Votubia on ja mihin sitä käytetään**

Votubia on kasvaimia vastaan suunnattu lääke, joka voi estää tiettyjä elimistön soluja kasvamasta. **Votubia**n vaikuttava aine on everolimuusi, joka saattaa pienentää munuaisten angiomyolipoomiksi kutsuttujen munuaiskasvaimien ja subependymaalisten jättisoluaastroosytooma aivokasvainten (SEGA) kokoa. Näiden kasvainten aiheuttajana on geneettinen häiriö tuberoosiskleroosikompleksissa (TSC).

Votubia-tabletteja käytetään:

- tuberoosiskleroosiin (TSC) liittyvän munuaisten angiomyolipooman hoitoon aikuisille, jotka eivät tarvitse välitöntä leikkaushoitoa.
- tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n hoitoon aikuisille ja lapsille, joiden leikkaushoito ei ole tarkoituksenmukaista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät **Votubia-valmistetta**

Jos sinua hoidetaan tuberoosiskleroosiin liittyvän munuaisten angiomyolipooman vuoksi, **Votubia**-hoitoa voi määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta TSC:n hoidosta.

Jos sinua hoidetaan tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n vuoksi, **Votubia**-hoitoa voi määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta SEGA:n hoidosta ja mahdollisuus ottaa laboratoriokokeita **Votubia**n määrän selvittämiseksi veressä.

Noudata kaikkia lääkärin ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annettavista yleisohjeista. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää **Votubiasta** tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Älä ota Votubia-valmistetta

- **jos olet allerginen** everolimuusille, sen kaltaisille aineille kuten sirolimuusille tai temsirolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on aikaisemmin ollut allergisia reaktioita, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Votubia-valmistetta:

- jos sinulla on maksavaivoja tai jokin sairastamasi sairaus on saattanut vaikuttaa maksaasi. Siinä tapauksessa lääkärin on ehkä muutettava Votubia-annostasi tai lopetettava hoito, joko lyhyeksi aikaa tai pysyvästi.
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti). Votubia saattaa nostaa veren sokeriarvoja ja pahentaa diabetesta. Tämän johdosta saatat tarvita insuliinia ja/tai suun kautta otettavaa diabeteslääkettä. Kerro lääkärille, jos huomaat ylimääräistä janon tunnetta tai lisääntyntä virtsaamistarvetta.
- jos sinun on otettava rokote Votubia-hoidon aikana, sillä rokotusten teho saattaa olla tavanomaista huonompi. Jos kyseessä on lapsi, jolla on SEGA, lapsuusiän rokotusohjelmasta on keskusteltava lääkärin kanssa ennen Votubia-hoitoa.
- jos kolesteroliarvosi ovat korkeat. Votubia saattaa suurentaa kolesteroliarvoja ja/tai muita veren rasva-arvoja.
- jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus tai leikkaushaavasi eivät ole vielä parantuneet. Votubia saattaa suurentaa haavan paranemiseen liittyvien ongelmien riskiä.
- jos sinulla on tulehdus. Voi olla, että tulehduksesi pitää hoitaa ennen Votubia-hoidon aloittamista.
- jos sinulla on aiemmin ollut hepatiitti B, koska se saattaa ilmaantua uudelleen Votubia-hoidon aikana (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos olet saanut tai olet saamassa sädehoitoa.

Votubia saattaa myös

- aiheuttaa haavaumia suuhun.
- heikentää immuunipuolustusta. Siksi saatat olla alttiimpi infektioille, kun saat Votubia-hoitoa. Jos sinulla on kuumetta tai muita tulehduksen merkkejä, keskustele lääkärisi kanssa. Osa infektioista saattaa olla vakavia ja kuolemaan johtavia aikuisilla ja lapsilla.
- vaikuttaa munuaistesi toimintaan. Siksi lääkäri tulee valvomaan munuaistesi toimintaa Votubia-hoidon aikana.
- aiheuttaa hengenahdistusta, yskää ja kuumetta (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- aiheuttaa sädehoitoon liittyviä haittoja. Vaikeita sädehoitoon liittyviä haittoja (kuten hengenahdistusta, pahoinvointia, ripulia, ihottumaa sekä suun, ienten ja nielun arkuutta), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on havaittu osalla potilaista, jotka ovat käyttäneet everolimuusia sädehoidon aikaan tai pian sen jälkeen. Lisäksi niin kutsuttua sädereaktion uusiutumisoireyhtymää (johon kuuluu ihon punoitusta tai keuhkotulehdus sädehoidetulla alueella) on ilmoitettu sädehoitoa aikaisemmin saaneilla potilailla. Kerro lääkärille, jos olet saamassa sädehoitoa lähiaikoina tai jos olet joskus saanut sädehoitoa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos saat tällaisia oireita.

Ennen hoitoa ja sen aikana otetaan säännöllisesti verikokeita. Niiden avulla seurataan eri veriarvoja (valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvoja). Näin voidaan selvittää vaikuttaako Votubia haitallisesti kyseisiin soluihin. Verikokeiden avulla seurataan myös munuaisten toimintaa (kreatiniiniarvoja, veren ureatyypiarvoja ja virtsan valkuaista), maksan toimintaa (transaminaasiarvoja) ja verensokeriarvoja sekä lipidiarvoja. Votubia voi vaikuttaa myös niihin.

Jos saat Votubia-valmistetta tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n hoitoon, säännöllisiä verikokeita tarvitaan myös, jotta voidaan mitata kuinka paljon Votubiaa on veressäsi. Tulokset auttavat lääkärää määrittelemään, kuinka paljon Votubiaa sinun on tarpeen ottaa.

Lapset ja nuoret

Votubiaa voidaan antaa lapsille ja nuorille tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n hoitoon.

Votubiaa ei saa antaa lapsille tai nuorille, joilla on tuberoosiskleroosiin liittyvä munuaisten angiomyolipooma, mutta ei SEGA:a, sillä tämän lääkkeen käyttöä ei ole tutkittu tällaisilla potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Votubia

Votubia voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Jos käytät muita lääkkeitä Votubia-hoidon aikana, lääkärin on ehkä muutettava Votubia-annosta tai muiden lääkkeidesi annostusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Seuraavat aineet saattavat suurentaa Votubia-hoidon haittavaikutusriskiä:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai flukonatsoli ja muut sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet
- klaritromysiini, telitromysiini tai erytromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja)
- ritonaviiri ja muut HIV-/AIDS-lääkkeet
- verapamiili tai diltiatseemi (sydän- ja verenpainelääkkeitä)
- dronedaroni, jota käytetään sydämen sykkeen säätelyyn
- siklosporiini, jota käytetään elinsiirron jälkeen hylkimisen estolääkkeenä
- imatinibi, jota käytetään estämään epänormaalien solujen kasvua.
- angiotensiiniä konvertoivan entsyymien (ACE) estäjät (kuten ramipriili), joita käytetään kohonneen verenpaineen tai muiden sydän- ja verisuonitautien hoitoon
- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

Seuraavat aineet saattavat heikentää Votubian tehoa:

- rifampisiini (tuberkuloosilääke)
- efavirentsi tai nevirapiini (HIV-/AIDS-lääkkeitä)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), mm. masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- deksametasoni, joka on monien eri sairaustilojen hoitoon käytettävä kortikosteroidi, mukaan lukien infektiot ja immuunijärjestelmään liittyvät häiriöt
- fenytoiini, karbamatsiini tai fenobarbitaali ja muut epilepsialääkkeet.

Kaikkia yllä mainittuja lääkkeitä tulee välttää Votubia-hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä, lääkäri saattaa vaihtaa tilalle jonkin toisen lääkkeen tai muuttaa Votubia-annosta.

Jos käytät kouristuslääkkeitä, niiden annosmuutos (suurentaminen tai pienentäminen) saattaa johtaa tarpeeseen muuttaa Votubia-annostasi. Lääkäri päättää tästä. Jos kouristuslääkkeesi annos muuttuu, kerro siitä lääkärillesi.

Votubia ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä ja greippimehua Votubia-hoidon aikana. Ne voivat suurentaa Votubian määrää veressä, mahdollisesti jopa haitalliselle tasolle.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Votubia saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle ja sen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta. Jos näistä toimenpiteistä huolimatta epäilet tulleesi raskaaksi, kysy lääkäriltä neuvoa **ennen** Votubia-hoidon jatkamista.

Imetys

Votubia saattaa aiheuttaa haittaa imetettävälle lapselle. Älä imetä hoidon aikana tai 2 viikon kuluessa viimeisestä Afinitor-annoksesta. Kerro lääkärillesi, jos imetät.

Hedelmällisyys

Votubia saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Kerro lääkärillesi, jos haluat saada lapsia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet olosi epätavallisen väsyneeksi (uupumus on yleinen haittavaikutus), ole erityisen varovainen ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

Votubia sisältää laktoosia

Votubia sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Votubia-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Votubia-valmistetta on saatavana tabletteina ja dispergoituvina tabletteina. Käytä johdonmukaisesti joko tabletteja tai dispergoituvia tabletteja. Älä ikinä käytä näitä eri valmisteita samanaikaisesti. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Votubiaa käytetään

Jos saat Votubia-valmistetta tuberoosiskleroosiin liittyvän munuaisten angiomyolipooman hoitoon, tavanomainen annos on 10 mg, joka otetaan kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa suositella suurempaa tai pienempää annosta yksilöllisen hoitotarpeesi mukaan esimerkiksi, jos sinulla on maksavaivoja tai käytät tiettyjä muita lääkkeitä Votubian lisäksi.

Jos saat Votubia-valmistetta tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n hoitoon, lääkäri määrittelee tarvitsemasi Votubia-annoksen suuruuden perustuen:

- ikääsi
- kehosi kokoon
- maksasi kuntoon
- muihin käyttämiisi lääkkeisiin.

Votubia-hoidon aikana sinulle tehdään verikokeita, jotta voidaan mitata Votubian määrä veressäsi ja löytää sinulle sopivin vuorokausiannos.

Jos sinulla esiintyy tiettyjä haittavaikutuksia (ks. kohta 4) Votubia-hoidon aikana, lääkäri saattaa vähentää annostasi tai lopettaa hoitosi joko tilapäisesti tai kokonaan.

Kuinka tätä lääkettä käytetään

- Ota Votubia-tabletit kerran vuorokaudessa.
- Ota ne samaan aikaan joka päivä.
- Voit ottaa ne joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kanssa. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata. Jos käytät Votubia-tabletteja tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n hoitoon etkä pysty nielemään tabletteja, voit sekoittaa ne lasilliseen vettä.

- Laita tarvittava määrä tabletteja lasilliseen vettä (noin 30 ml).
- Sekoita kevyesti lasin sisältöä, kunnes tabletit hajoavat (noin 7 minuuttia) ja juo sen jälkeen lasin sisältö välittömästi.
- Täytä lasi uudelleen samalla määrällä vettä (noin 30 ml), sekoita kevyesti ja juo myös tämä vesimäärä kokonaan, jotta varmistetaan, että saat koko Votubia-tablettiannoksen.
- Jos tarpeen, juo vielä lisää vettä, jotta saat huuhdeltua mahdolliset lääkejäämät suustasi.

Erityisohjeet huoltajille

Huoltajan on hyvä välttää tableteista tehdyn Votubia-suspension koskettamista. Pese kädet huolellisesti ennen suspension valmistusta ja sen jälkeen.

Jos otat enemmän Votubia-valmistetta kuin sinun pitäisi

- Jos olet ottanut liian paljon Votubiaa tai jos joku toinen ottaa vahingossa tablettejasi, mene välittömästi lääkäriin tai sairaalaan. Kiireellinen lääkärinhoito voi olla tarpeen.
- Ota tablettipakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi, jotta lääkäri tietää, mistä lääkkeestä on kyse.

Jos unohdat ottaa Votubia-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Votubia-valmisteen oton

Älä lopeta Votubia-tablettien käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Votubia-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinä tai lapsesi saatte joitakin seuraavista allergisen reaktion merkeistä:

- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista (merkkejä angioedeemasta)
- ihon vaikeaa kutinaa, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai paukamia.

Votubia-valmisteen vakaviin haittavaikutuksiin kuuluu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Kuume, yskä, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen (merkki infektion aiheuttamasta keuhkotulehduksesta, jota myös kutsutaan keuhkokuumeeksi).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä)

- Turvotukset, painon tai puristuksen tunne, kipu, eri ruumiinosien rajoittunut liikkuvuus (voi ilmetä missä tahansa ruumiinosassa ja saattaa olla merkki imunestekierron salpautumisesta johtuvasta, normaalista poikkeavasta nesteen kertymisestä pehmytkudoksiin, jota myös kutsutaan lymfedeemaksi)
- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengitys- ja nielemisvaikeudet, huimaus (merkki vakavasta allergisesta reaktiosta, jota myös kutsutaan yliherkkyydeksi)
- Kuume, yskä, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen (merkki infektion aiheuttamasta keuhkotulehduksesta, jota myös kutsutaan pneumoniitiksi)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta)

- Ihottuma, johon liittyy pieniä nesterakkuloita ja ihon punoitusta (merkki mahdollisesti vaikeasta virusinfektiosta, jota myös kutsutaan vyöruusuksi)
- Kuume, vilunväristykset, nopea hengitys ja sydämen syke, ihottuma ja mahdollinen sekavuus ja hämmennys (merkki vakavasta infektiosta, jota myös kutsutaan verenmyrkytykseksi)

Jos sinulla esiintyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro välittömästi lääkärillesi, sillä näillä voi olla henkeä uhkaavia seurauksia.

Muut mahdolliset Votubian haittavaikutukset ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Ylähengitystieinfektio
- Kurkkukipu ja vuotava nenä (nasofaryngiitti)
- Päänsärky, paineen tunne silmissä, nenässä tai poskissa (merkki poskionteloiden ja nenäkäytävien tulehduksesta, jota myös kutsutaan sinuiitiksi)
- Virtsatietulehdus
- Kohonneet veren lipidi- eli rasva-arvot (hyperkolesterolemia)
- Heikentynyt ruokahalu
- Päänsärky
- Yskä
- Suun haavaumat
- Ripuli
- Huonovointisuus (oksentelu)
- Akne
- Ihottuma
- Väsymys
- Kuume
- Kuukautishäiriöt, kuten kuukautisten puuttuminen (amenorrea) tai epäsäännölliset kuukautiset
- Kurkkukipu (nielutulehdus)
- Päänsärky, huimaus, oireet kohonneesta verenpaineesta (hypertensio)

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä)

- Välikorvatulehdus
- Turvonneet, verta vuotavat ikenet (merkki ientulehduksesta, jota myös kutsutaan gingiviitiksi)
- Ihotulehdus (ihonalaiskudoksen tulehdus)
- Kohonneet veren lipidi- eli rasva-arvot (hyperlipidemia, kohonneet triglyseridit)
- Matalat fosfaattiarvot veressä (hypofosfatemia)
- Kohonneet veren sokeriarvot (hyperglykemia)
- Väsymys, hengästyneisyys, huimaus, ihon kalpeus (merkki punasolujen vähäisyydestä veressä, jota myös kutsutaan anemiaksi)
- Kuume, infektiosta johtuva kurkkukipu tai haavaumat suussa (merkki valkosolujen vähyydestä veressä, jota myös kutsutaan leukopeniaksi, lymfopeniaksi, neutropeniaksi)
- Spontaanit verenvuodot ja mustelmaherkkyys (merkki verihiutaleiden vähäisyydestä veressä, jota myös kutsutaan trombositopeniaksi)
- Suukipu
- Nenäverenvuoto
- Vatsaoireet, kuten pahoinvointi
- Vatsakipu
- Vaikeat kivut alavatsassa ja lantion alueella, jotka voivat olla teräviäkin, sekä näihin kipuihin liittyvät kuukautiskierron epäsäännöllisyydet (munasarjakysta)
- Suurentunut kaasun määrä suolistossa (ilmavaivat)
- Ummetus

- Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsanturvotus (merkki vatsakalvojen tulehduksesta, jota myös kutsutaan gastriitiksi tai virusgastroenteriitiksi)
- Kuiva iho, kutina
- Ihotulehdus, johon tyypillisesti liittyy punoitus, kutina, nestettä tihkuvat rakkulat, jotka hilseilevät, karstoittuvat tai kovettuvat (aknea muistuttava dermatiitti)
- Hiusten lähtö (alopecia)
- Valkuainen virtsassa
- Kuukautishäiriöt, kuten runsas kuukautisvuoto (menorragia) tai emätinverenvuoto
- Univaikeudet (unettomuus)
- Ärtynisyys
- Vihamielisyys
- Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasientsyymien määrä, joka kertoo tiettyjen elinten terveydentilasta
- Ovulaation laukaisevan hormonin kohonnut määrä veressä (luteinisoivan hormonin määrän lisääntyminen veressä)
- Painon lasku

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta)

- Lihaskouristukset, kuume, punaruskea virtsa, jotka voivat olla lihassairauden (rhabdomyolyyysin) oireita
- Limainen yskä, rintakipu, kuume (merkki tulehduksesta hengitysteissä, jota myös kutsutaan virusbronkiitiksi)
- Makuaistin häiriöt (dysgeusia)
- Kuukautishäiriöt, kuten kuukautisten viivästyminen
- Naisen lisääntymishormonin (follikkeleita stimuloivan hormonin) määrän lisääntyminen veressä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Reaktio aiemmin sädehoidetulla alueella, esim. ihon punoitus tai keuhkotulehdus (niin kutsuttu sädereaktion uusiutumisoireyhtymä)
- Sädehoidon haittavaikutusten paheneminen

Jos sinulla esiintyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro siitä lääkärille ja/tai apteekkinhenkilökunnalle. Suurin osa haittavaikutuksista on lieviä tai keskivaikeita ja yleensä häviää, jos hoitosi keskeytetään muutamaksi päiväksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet everolimuusia muun kuin TSC:n hoitoon:

- Munuaisvaivat: virtsaamistiheyden muutokset tai virtsaamattomuus voivat olla munuaisten vajaatoiminnan oireita ja niitä on todettu joillakin everolimuusia saaneilla potilailla. Muita oireita voivat olla muutokset munuaisten toimintakokeessa (suurentunut kreatiniiniarvo).
- Sydämen vajaatoiminnan oireet, kuten hengästyneisyys, hengitysvaikeudet makuuasennossa, jalkaterien tai jalkojen turvotus
- Verisuonen (laskimon) tukkeutuminen tai tukkeuma jalassa (syvä laskimotromboosi). Oireita voivat olla turvotus ja/tai kipu jommassakummassa jalassa, yleensä pohkeessa, ihon punoitus tai kuumotus asianomaisessa kohdassa
- Heikentynyt haavan paraneminen
- Korkeat veren sokeriarvot (hyperglykemia)

Joillakin everolimuusihoitoa saavilla potilailla on todettu hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista. Kerro lääkärille, mikäli sinulle ilmaantuu hepatiitti B:n oireita everolimuusihoitoa aikana. Ensimmäisinä oireina voi olla kuumetta, ihottumaa, nivelkipua ja tulehdusta. Muina oireina voi olla uupuminen, ruokahalun menettämistä, pahoinvointia, keltaisuutta ja kipua oikealla ylävatsassa. Vaalea uloste tai tumma virtsa saattavat myös olla hepatiitin oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Votubia-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25 °C.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
- Avaa läpipainopakkaus juuri ennen kuin otat Votubia-tabletit.
- Älä käytä tätä valmistetta, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Votubia-tabletit sisältävät

- Vaikuttava aine on everolimuusi.
Yksi Votubia 2,5 mg tabletti sisältää 2,5 mg everolimuusua.
Yksi Votubia 5 mg tabletti sisältää 5 mg everolimuusua.
Yksi Votubia 10 mg tabletti sisältää 10 mg everolimuusua.
- Muut aineet ovat butyloitu hydroksitolueeni (E 321), magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, krospovidoni (tyyppi A) ja vedetön laktoosi (ks. kohta 2 ”Votubia sisältää laktoosia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Votubia 2,5 mg tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pitkänomaisia tabletteja. Toisella puolella on painanteena merkintä ”LCL” ja toisella ”NVR”.

Votubia 5 mg tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pitkänomaisia tabletteja. Toisella puolella on painanteena merkintä ”5” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 10 mg tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pitkänomaisia tabletteja. Toisella puolella on painanteena merkintä ”UHE” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 2,5 mg tablettien pakkauksissa on 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia perforoiduissa 10 x 1 tabletin kerta-annosläpipainolevyissä.

Votubia 5 mg tablettien pakkauksissa on 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia perforoiduissa 10 x 1 tabletin kerta-annosläpipainolevyissä.

Votubia 10 mg tablettien pakkauksissa on 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 tablettia perforoiduissa 10 x 1 tabletin kerta-annosläpipainolevyissä. Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Votubia 1 mg dispergoituva tabletti

Votubia 2 mg dispergoituva tabletti

Votubia 3 mg dispergoituva tabletti

Votubia 5 mg dispergoituva tabletti

everolimuusi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä **Votubia** on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät **Votubia**-valmistetta
3. Miten **Votubia**-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. **Votubia**-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä **Votubia on ja mihin sitä käytetään**

Votubia dispergoituvien tablettien vaikuttava aine on everolimuusi. Sitä käytetään tuberoosiskleroosiin (TSC, geneettinen häiriö) liittyvien paikallisalkuisten ja mahdollisesti myös toissijaisesti yleistyvien epilepsiakohtausten (epilepsian) hoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja aikuisille, kun muilla epilepsialääkkeillä ei ole saavutettu hyvää hoitotasapainoa. Paikallisalkuiset kohtaukset alkavat yhdeltä aivopuoliskolta mutta voivat levitä laajemmalle alueelle molemmille aivopuoliskoille (ns. toissijainen yleistyminen). **Votubia** dispergoituvia tabletteja käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Votubia on myös kasvaimia vastaan suunnattu lääke, joka voi estää tiettyjä elimistön soluja kasvamasta. Se saattaa pienentää niin ikään TSC:n aiheuttamien subependymaalisten jättisoluaströytooma aivokasvainten (SEGA) kokoa.

Votubia dispergoituvia tabletteja käytetään tuberoosiskleroosiin liittyvän SEGA:n hoitoon aikuisille ja lapsille, joiden leikkaushoito ei ole tarkoituksenmukaista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät **Votubia-valmistetta**

Votubia-hoitoa voi määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta SEGA:n tai epilepsiakohtausten hoidosta ja mahdollisuus ottaa laboratoriokokeita **Votubian** määrän selvittämiseksi veressä.

Noudata kaikkia lääkärin ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tässä selosteessa annettavista yleisohjeista. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää **Votubiasta** tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Älä ota Votubia-valmistetta

- **jos olet allerginen** everolimuusille, sen kaltaisille aineille kuten sirolimuusille tai temsirolimuusille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos sinulla on aikaisemmin ollut allergisia reaktioita, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Votubia-valmistetta:

- jos sinulla on maksavaivoja tai jokin sairastamasi sairaus on saattanut vaikuttaa maksaasi. Siinä tapauksessa lääkärin on ehkä muutettava Votubia-annostasi tai lopetettava hoito, joko lyhyeksi aikaa tai pysyvästi.
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti). Votubia saattaa nostaa veren sokeriarvoja ja pahentaa diabetesta. Tämän johdosta saatat tarvita insuliinia ja/tai suun kautta otettavaa diabeteslääkettä. Kerro lääkärille, jos huomaat ylimääräistä janon tunnetta tai lisääntyntä virtsaamistarvetta.
- jos sinun on otettava rokote Votubia-hoidon aikana, sillä rokotusten teho saattaa olla tavanomaista huonompi. Jos kyseessä on lapsi, jolla on SEG A tai epileptiakohtauksia, lapsuusiän rokotusohjelmasta on keskusteltava lääkärin kanssa ennen Votubia-hoitoa.
- jos kolesteroliarvosi ovat korkeat. Votubia saattaa suurentaa kolesteroliarvoja ja/tai muita veren rasva-arvoja.
- jos sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus tai leikkaushaavasi eivät ole vielä parantuneet. Votubia saattaa suurentaa haavan paranemiseen liittyvien ongelmien riskiä.
- jos sinulla on tulehdus. Voi olla, että tulehduksesi pitää hoitaa ennen Votubia-hoidon aloittamista.
- jos sinulla on aiemmin ollut hepatiitti B, koska se saattaa ilmaantua uudelleen Votubia-hoidon aikana (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- jos olet saanut tai olet saamassa sädehoitoa.

Votubia saattaa myös

- aiheuttaa haavaumia suuhun.
- heikentää immuunipuolustusta. Siksi saatat olla alttiimpi infektioille, kun saat Votubia-hoitoa. Jos sinulla on kuumetta tai muita tulehduksen merkkejä, keskustele lääkärisi kanssa. Osa infektioista saattaa olla vakavia ja kuolemaan johtavia aikuisilla ja lapsilla.
- vaikuttaa munuaistesi toimintaan. Siksi lääkäri tulee valvomaan munuaistesi toimintaa Votubia-hoidon aikana.
- aiheuttaa hengenahdistusta, yskää ja kuumetta (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- aiheuttaa sädehoitoon liittyviä haittoja. Vaikeita sädehoitoon liittyviä haittoja (kuten hengenahdistusta, pahoinvointia, ripulia, ihottumaa sekä suun, ienten ja nielun arkuutta), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on havaittu osalla potilaista, jotka ovat käyttäneet everolimuusia sädehoidon aikaan tai pian sen jälkeen. Lisäksi niin kutsuttua sädereaktion uusiutumisoireyhtymää (johon kuuluu ihon punoitusta tai keuhkotulehdus sädehoidetulla alueella) on ilmoitettu sädehoitoa aikaisemmin saaneilla potilailla. Kerro lääkärille, jos olet saamassa sädehoitoa lähiaikoina tai jos olet joskus saanut sädehoitoa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos saat tällaisia oireita.

Ennen hoitoa ja sen aikana otetaan säännöllisesti verikokeita. Niiden avulla seurataan eri veriarvoja (valkosolu-, punasolu- ja verihiutalearvoja). Näin voidaan selvittää vaikuttaako Votubia haitallisesti kyseisiin soluihin. Verikokeiden avulla seurataan myös munuaisten toimintaa (kreatiniiniarvoja, veren ureatyypiarvoja ja virtsan valkuaista), maksan toimintaa (transaminaasiarvoja) ja verensokeriarvoja sekä lipidiarvoja. Votubia voi vaikuttaa myös niihin.

Säännöllisiä verikokeita tarvitaan myös, jotta voidaan mitata kuinka paljon Votubiaa on veressäsi. Tulokset auttavat lääkärinä määrittelemään, kuinka paljon Votubiaa sinun on tarpeen ottaa.

Lapset ja nuoret

Votubiaa voidaan käyttää TSC:hen liittyvän SEGA:n hoitoon lapsille ja nuorille.

Votubiaa ei saa antaa alle 2-vuotiaille lapsille, joilla on TSC ja epileptiakohtauksia.

Muut lääkevalmisteet ja Votubia

Votubia voi vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Jos käytät muita lääkkeitä Votubia-hoidon aikana, lääkärin on ehkä muutettava Votubia-annosta tai muiden lääkkeidesi annostusta.

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Seuraavat aineet saattavat suurentaa Votubia-hoidon haittavaikutusriskiä:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai flukonatsoli ja muut sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet
- klaritromysiini, telitromysiini tai erytromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettäviä antibiootteja)
- ritonaviiri ja muut HIV-/AIDS-lääkkeet
- verapamiili tai diltiatseemi (sydän- ja verenpainelääkkeitä)
- dronedaroni, jota käytetään sydämen sykkeen säätelyyn
- siklosporiini, jota käytetään elinsiirron jälkeen hylkimisen estolääkkeenä
- imatinibi, jota käytetään estämään epänormaalien solujen kasvua.
- angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät (kuten ramipriili), joita käytetään kohonneen verenpaineen tai muiden sydän- ja verisuonitautien hoitoon
- kannabidioli (käytetään muun muassa kohtausten hoidossa).

Seuraavat aineet saattavat heikentää Votubian tehoa:

- rifampisiini (tuberkuloosilääke)
- efavirentsi tai nevirapiini (HIV-/AIDS-lääkkeitä)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), mm. masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste
- deksametasoni, joka on monien eri sairaustilojen hoitoon käytettävä kortikosteroidi, mukaan lukien infektiot ja immuunijärjestelmään liittyvät häiriöt
- fenytoiini, karbamatsapiini tai fenobarbitaali ja muut epilepsialääkkeet.

Kaikkia yllä mainittuja lääkkeitä tulee välttää Votubia-hoidon aikana. Jos käytät jotakin näistä, lääkäri saattaa vaihtaa tilalle jonkin toisen lääkkeen tai muuttaa Votubia-annosta.

Jos käytät kouristuslääkkeitä, niiden annosmuutos (suurentaminen tai pienentäminen) saattaa johtaa tarpeeseen muuttaa Votubia-annostasi. Lääkäri päättää tästä. Jos kouristuslääkkeesi annos muuttuu, kerro siitä lääkärillesi.

Jos noudatat tiettyä ruokavaliota kohtaustiheyden vähentämiseksi, kerro asiasta hoitavalle lääkärille ennen kuin otat Votubia-lääkettä.

Votubia ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä ja greippimehua Votubia-hoidon aikana. Ne voivat suurentaa Votubian määrää veressä, mahdollisesti jopa haitalliselle tasolle.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Votubia saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle ja sen käyttöä ei suositella raskauden aikana. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää erittäin luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 8 viikon ajan hoidon lopettamisesta. Jos näistä toimenpiteistä huolimatta epäilet tulleet raskaaksi, kysy lääkäriltä neuvoa **ennen** Votubia-hoidon jatkamista.

Imetys

Votubia saattaa aiheuttaa haittaa imetetävälle lapselle. Älä imetä hoidon aikana tai 2 viikon kuluessa viimeisestä Afinitor-annoksesta. Kerro lääkärillesi, jos imetät.

Hedelmällisyys

Votubia saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Kerro lääkärillesi, jos haluat saada lapsia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos tunnet olosi epätavallisen väsyneeksi (uupumus on yleinen haittavaikutus), ole erityisen varovainen ajaessasi ja käyttäessäsi koneita.

Votubia sisältää laktoosia

Votubia sisältää laktoosia (maitosokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Votubia-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Votubia-valmistetta on saatavana tabletteina ja dispergoituvina tabletteina. Käytä johdonmukaisesti joko tabletteja tai dispergoituvia tabletteja. Älä ikinä käytä näitä eri valmisteita samanaikaisesti. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Votubiaa käytetään

Lääkäri määrittelee tarvitsemasi Votubia-annoksen suuruuden perustuen:

- ikääsi
- kehosi kokoon
- maksasi kuntoon
- muihin käyttämiisi lääkkeisiin.

Votubia-hoidon aikana sinulle tehdään verikokeita, jotta voidaan mitata Votubian määrä veressäsi ja löytää sinulle sopivin vuorokausiannos.

Jos sinulla esiintyy tiettyjä haittavaikutuksia (ks. kohta 4) Votubia-hoidon aikana, lääkäri saattaa vähentää annostasi tai lopettaa hoitosi joko tilapäisesti tai kokonaan.

Kuinka tätä lääkettä käytetään

- Ota Votubia dispergoituvat tabletit kerran vuorokaudessa
- Ota ne samaan aikaan joka päivä
- Voit ottaa ne joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan, mutta ota ne joka päivä samalla tavalla.

Ota Votubia dispergoituvat tabletit aina oraalisuspensionä

Älä pureskele äläkä murskaa dispergoituvia tabletteja. Älä niele niitä kokonaisina. Dispergoituvat tabletit on sekoitettava veteen, jolloin muodostuu samea neste (ns. oraalisuspensio).

Oraalisuspension valmistaminen ja ottaminen

Valmista oraalisuspensio sekoittamalla dispergoituvat tabletit veteen joko mittaruiskussa tai pienessä lasissa. Juo suspensio heti kun se on valmistettu. Jos et juo sitä 30 minuutin kuluessa mittaruiskussa valmistamisesta tai 60 minuutin kuluessa pienessä lasissa valmistamisesta, heitä se pois ja valmista uusi suspensio. Lue valmistusohjeet tämän pakkausselosteen lopusta. Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Erityisohjeet huoltajille

Huoltajan on hyvä välttää dispergoituvista tableteista tehdyn Votubia-suspension koskettamista. Pese kädet huolellisesti ennen suspension valmistusta ja sen jälkeen.

Jos otat enemmän Votubia-valmistetta kuin sinun pitäisi

- Jos olet ottanut liian paljon Votubiaa tai jos joku toinen ottaa vahingossa dispergoituvia tablettejasi, mene välittömästi lääkäriin tai sairaalaan. Kiireellinen lääkärinhoito voi olla tarpeen.
- Ota tablettipakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi, jotta lääkäri tietää, mistä lääkkeestä on kyse.

Jos unohdat ottaa Votubia-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi dispergoituvan tabletin.

Jos lopetat Votubia-valmisteen oton

Älä lopeta dispergoituvien Votubia-tablettien käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA Votubia-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinä tai lapsesi saatte joitakin seuraavista allergisen reaktion merkeistä:

- hengitys- tai nielemisvaikeuksia
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista (merkkejä angioedeemasta)
- ihon vaikeaa kutinaa, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai paukamia.

Votubia-valmisteen vakaviin haittavaikutuksiin kuuluu:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Kuume, yskä, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen (merkki infektion aiheuttamasta keuhkotulehduksesta, jota myös kutsutaan keuhkokuumeeksi).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä)

- Turvotukset, painon tai puristuksen tunne, kipu, eri ruumiinosien rajoittunut liikkuvuus (voi ilmetä missä tahansa ruumiinosassa ja saattaa olla merkki imunestekierron salpautumisesta johtuvasta, normaalista poikkeavasta nesteen kertymisestä pehmytkudoksiin, jota myös kutsutaan lymfedeemaksi)
- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengitys- ja nielemisvaikeudet, huimaus (merkki vakavasta allergisesta reaktiosta, jota myös kutsutaan yliherkkyydeksi)
- Kuume, yskä, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen (merkki infektion aiheuttamasta keuhkotulehduksesta, jota myös kutsutaan pneumoniitiksi)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta)

- Ihottuma, johon liittyy pieniä nesterakkuloita ja ihon punoitusta (merkki mahdollisesti vaikeasta virusinfektiosta, jota myös kutsutaan vyöruusuksi)
- Kuume, vilunväristykset, nopea hengitys ja sydämen syke, ihottuma ja mahdollinen sekavuus ja hämmennys (merkki vakavasta infektiosta, jota myös kutsutaan verenmyrkytykseksi)

Jos sinulla esiintyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro välittömästi lääkärillesi, sillä näillä voi olla henkeä uhkaavia seurauksia.

Muut mahdolliset Votubian haittavaikutukset ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Ylähengitystieinfektio
- Kurkkukipu ja vuotava nenä (nasofaryngiitti)
- Päänsärky, paineen tunne silmissä, nenässä tai poskissa (merkki poskionteloiden ja nenäkäytävien tulehduksesta, jota myös kutsutaan sinuiitiksi)
- Virtsatietulehdus
- Kohonneet veren lipidi- eli rasva-arvot (hyperkolesterolemia)
- Heikentynyt ruokahalu
- Päänsärky
- Yskä
- Suun haavaumat
- Ripuli
- Huonovointisuus (oksentelu)
- Akne
- Ihottuma
- Väsymys
- Kuume
- Kuukautishäiriöt, kuten kuukautisten puuttuminen (amenorrea) tai epäsäännölliset kuukautiset
- Kurkkukipu (nielutulehdus)
- Päänsärky, huimaus, oireet kohonneesta verenpaineesta (hypertensio)

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 10:stä)

- Välikorvatulehdus
- Turvonnut, verta vuotavat ikenet (merkki ientulehduksesta, jota myös kutsutaan gingiviitiksi)
- Ihotulehdus (ihonalaiskudoksen tulehdus)
- Kohonneet veren lipidi- eli rasva-arvot (hyperlipidemia, kohonneet triglyseridit)
- Matalat fosfaattiarvot veressä (hypofosfatemia)
- Kohonneet veren sokeriarvot (hyperglykemia)
- Väsymys, hengästyneisyys, huimaus, ihon kalpeus (merkki punasolujen vähäisyydestä veressä, jota myös kutsutaan anemiaksi)
- Kuume, infektiosta johtuva kurkkukipu tai haavaumat suussa (merkki valkosolujen vähyydestä veressä, jota myös kutsutaan leukopeniaksi, lymfopeniaksi, neutropeniaksi)
- Spontaanit verenvuodot ja mustelmaherkkyys (merkki verihiutaleiden vähäisyydestä veressä, jota myös kutsutaan trombosytopeniaksi)
- Suukipu
- Nenäverenvuoto
- Vatsaoireet, kuten pahoinvointi
- Vatsakipu
- Vaikeat kivut alavatsassa ja lantion alueella, jotka voivat olla teräviäkin, sekä näihin kipuihin liittyvät kuukautiskierron epäsäännöllisyydet (munasarjakysta)
- Suurentunut kaasun määrä suolistossa (ilmavaivat)
- Ummetus
- Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsanturvotus (merkki vatsakalvojen tulehduksesta, jota myös kutsutaan gastriitiksi tai virusgastroenteriitiksi)
- Kuiva iho, kutina
- Ihotulehdus, johon tyypillisesti liittyy punoitus, kutina, nestettä tihkuvat rakkulat, jotka hilseilevät, karstoittuvat tai kovettuvat (aknea muistuttava dermatiitti)
- Hiusten lähtö (alopesia)
- Valkuainen virtsassa
- Kuukautishäiriöt, kuten runsas kuukautisvuoto (menorragia) tai emätinverenvuoto
- Univaikeudet (unettomuus)
- Ärtynisyys

- Vihamielisyys
- Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasientsyymien määrä, joka kertoo tiettyjen elinten terveydentilasta
- Ovulaation laukaisevan hormonin kohonnut määrä veressä (luteinisoivan hormonin määrän lisääntyminen veressä)
- Painon lasku

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla 100:sta)

- Lihaskouristukset, kuume, punaruskea virtsa, jotka voivat olla lihassairauden (rhabdomyolyyisin) oireita
- Limainen yskä, rintakipu, kuume (merkki tulehduksesta hengitysteissä, jota myös kutsutaan virusbronkiitiksi)
- Makuaistin häiriöt (dysgeusia)
- Kuukautishäiriöt, kuten kuukautisten viivästyminen
- Naisen lisääntymishormonin (follikkeleita stimuloivan hormonin) määrän lisääntyminen veressä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Reaktio aiemmin sädehoidetulla alueella, esim. ihon punoitus tai keuhkotulehdus (niin kutsuttu sädereaktion uusiutumisoireyhtymä)
- Sädehoidon haittavaikutusten paheneminen

Jos sinulla esiintyy jokin näistä haittavaikutuksista, kerro siitä lääkärille ja/tai apteekkihenkilökunnalle. Suurin osa haittavaikutuksista on lieviä tai keskivaikeita ja yleensä häviää, jos hoitosi keskeytetään muutamaksi päiväksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet everolimuusia muun kuin TSC:n hoitoon:

- Munuaisvaivat: virtsaamistiheyden muutokset tai virtsaamattomuus voivat olla munuaisten vajaatoiminnan oireita ja niitä on todettu joillakin everolimuusia saaneilla potilailla. Muita oireita voivat olla muutokset munuaisten toimintakokeessa (suurentunut kreatiniiniarvo).
- Sydämen vajaatoiminnan oireet, kuten hengästyneisyys, hengitysvaikeudet makuuasennossa, jalkaterien tai jalkojen turvotus
- Verisuonen (laskimon) tukkeutuminen tai tukkeuma jalassa (syvä laskimotromboosi). Oireita voivat olla turvotus ja/tai kipu jommassa jalkassa, yleensä pohkeessa, ihon punoitus tai kuumotus asianomaisessa kohdassa
- Heikentynyt haavan paraneminen
- Korkeat veren sokeriarvot (hyperglykemia)

Joillakin everolimuusihoitoa saavilla potilailla on todettu hepatiitti B:n uudelleenaktivoitumista. Kerro lääkärille, mikäli sinulle ilmaantuu hepatiitti B:n oireita everolimuusihoitoa aikana. Ensimmäisinä oireina voi olla kuumetta, ihottumaa, nivelkipua ja tulehdusta. Muina oireina voi olla uupuminen, ruokahalun menettäminen, pahoinvointia, keltaisuutta ja kipua oikealla ylävatsassa. Vaalea uloste tai tumma virtsa saattavat myös olla hepatiitin oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Votubia-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
- Avaa läpipainopakkaus juuri ennen kuin otat Votubia dispergoituvat tabletit.
- Käyttövalmiin suspension stabiilisuuden on osoitettu olevan 60 minuuttia. Suspensio on otettava välittömästi valmistuksen jälkeen. Jos et ole käyttänyt sitä 60 minuutin kuluessa, heitä se pois ja valmista uusi suspensio.
- Älä käytä tätä valmistetta, jos pakkaus on vahingoittunut tai avattu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Votubia-dispergoituvat tabletit sisältävät

- Vaikuttava aine on everolimuusi.
Yksi 1 mg dispergoituva tabletti sisältää 1 mg everolimuusia.
Yksi 2 mg dispergoituva tabletti sisältää 2 mg everolimuusia.
Yksi 3 mg dispergoituva tabletti sisältää 3 mg everolimuusia.
Yksi 5 mg dispergoituva tabletti sisältää 5 mg everolimuusia.
- Muut aineet ovat butyloitu hydroksitolueeni (E 321), magnesiumstearaatti, laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, krospovidoni (tyyppi A), mannitoli, mikrokiteinen selluloosa ja vedetön kolloidinen piidioksidi (ks. kohta 2 ”Votubia sisältää laktoosia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Votubia 1 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pyöreitä, litteitä tabletteja, jossa viistetty reuna ja ei jakouurretta. Toisella puolella on kaiverrettuna merkintä ”D1” ja toisella ”NVR”.

Votubia 2 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pyöreitä, litteitä tabletteja, jossa viistetty reuna ja ei jakouurretta. Toisella puolella on kaiverrettuna merkintä ”D2” ja toisella ”NVR”.

Votubia 3 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pyöreitä, litteitä tabletteja, jossa viistetty reuna ja ei jakouurretta. Toisella puolella on kaiverrettuna merkintä ”D3” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 5 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai hieman kellertäviä, pyöreitä, litteitä tabletteja, jossa viistetty reuna ja ei jakouurretta. Toisella puolella on kaiverrettuna merkintä ”D5” ja toisella puolella ”NVR”.

Votubia 1 mg dispergoituvien tablettien pakkauksissa on 30 dispergoituvaa tablettia perforoiduissa 10 x 1 tabletin kerta-annosläpipainolevyissä.

Votubia 2 mg dispergoituvien tablettien pakkauksissa on 10 x 1, 30 x 1 tai 100 x 1 dispergoituvaa tablettia perforoiduissa 10 x 1 tabletin kerta-annosläpipainolevyissä.

Votubia 3 mg ja 5 mg dispergoituvien tablettien pakkauksissa on 30 x 1 tai 100 x 1 dispergoituvaa tablettia perforoiduissa 10 x 1 tabletin kerta-annosläpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja tai vahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

KÄYTTÖOHJEET

Lue nämä ohjeet ja noudata niitä huolellisesti valmistaksesi lääkkeen käyttökuntoon oikein. Lääke näyttää samealta nesteeltä (ns. oraalisuspensio).

Käytä mittaruiskua tai pientä lasia vain Votubia-suspension valmistukseen ja ottamiseen. Älä käytä niitä muihin tarkoituksiin.

Tärkeää tietoa:

Ota Votubia dispergoituvat tabletit ainoastaan suspensiona.

Nämä ohjeet koskevat 1–10 mg annoksen valmistamista.

- Suurin annos, jonka voit ottaa kerrallaan mittaruiskusta tai pienestä lasista, on 10 mg, käyttäen enintään 5 dispergoituvaa tablettia kerralla.
- Jos tarvitset isomman annoksen tai enemmän kuin 5 dispergoituvaa tablettia, jaa annos osiin ja toista valmistusvaiheet käyttämällä samaa mittaruiskua tai pientä lasia.
- Kysy lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma annoksen jakamisesta.

Huoltajien on vältettävä ihokontaktia oraalisuspension kanssa. Lääke on säilytettävä poissa lasten ulottuvilta.

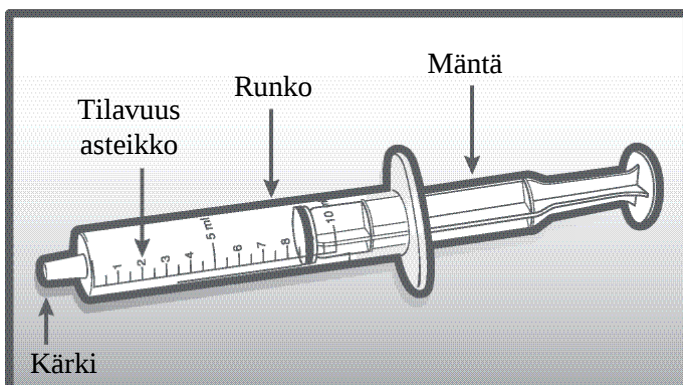
Oraalisuspension valmistukseen on käytettävä vain vettä (juomakelpoista vesijohtovettä tai hiilihapotonta pullovettä). Älä käytä mehua äläkä muita nesteitä.

Potilaan pitää juoda suspensio heti kun se on valmistettu. Jos potilas ei juo sitä 30 minuutin kuluessa mittaruiskussa valmistamisesta tai 60 minuutin kuluessa pienessä lasissa valmistamisesta, heitä se pois ja valmista uusi suspensio.

Ohjeet huoltajalle mittaruiskulla annettavan suspension valmistukseen:

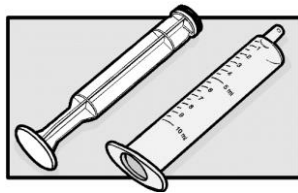
Tarvitset:

- Votubia dispergoituvien tablettien läpipainolevyn
- Sakset läpipainolevyn avaamiseen
- 10 ml mittaruiskun, jossa on merkkiviivat 1 ml välein (kertakäyttöinen): ks. alla oleva kuva
- 2 puhdasta lasia
- Noin 30 ml vettä



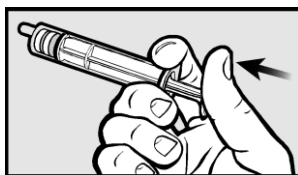
Valmistautuminen

1. Pese ja kuivaa kätesi.
2. Ota 10 ml mittaruisku ja vedä mäntä kokonaan ulos ruiskun rungosta.



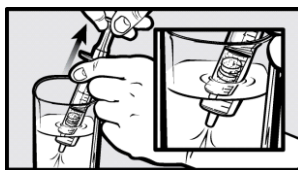
Dispergoituvien tablettien lisääminen

3. Leikkaa läpipainolevy saksilla auki katkoviivaa pitkin. Poista dispergoituvat tabletit läpipainolevystä. Aseta ne heti mittaruiskun runkoon.
4. Aseta mäntä takaisin mittaruiskun runkoon. Paina mäntää, kunnes se koskettaa dispergoituvia tabletteja.



Veden lisääminen

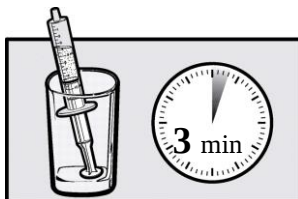
5. Täytä pieni lasi vedellä (juomakelpoista vesijohtovettä tai hiilihapotonta pullovettä). Laita ruiskun kärki lasiin. Vedä varovasti ruiskuun noin 5 ml vettä vetämällä mäntää hitaasti ulos, kunnes se on 5 ml merkin kohdalla.



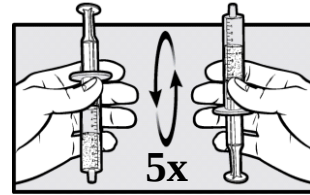
Huomaa: Veden määrän ruiskussa ei tarvitse olla tarkka, mutta kaikkien tablettien on peityttävä. Jos jokin tableteista juuttuu ruiskun kuivaan yläosaan, taputtele mittaruiskua varovasti, kunnes tabletti putoaa veteen.

Lääkkeen sekoittaminen

6. Pidä mittaruiskua kärki ylöspäin. Vedä ruiskuun ilmaa vetämällä mäntää varovasti alas, kunnes se on 9 ml merkin kohdalla.
7. Laita täytetty mittaruisku puhtaaseen tyhjään lasiin kärki ylöspäin. Odota kolme minuuttia, kunnes dispergoituvat tabletit ovat hajonneet kokonaan.

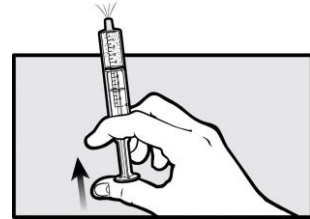


8. Sekoita lääke kääntelemällä mittaruiskua hitaasti ylösalaisin ja takaisin viisi kertaa juuri ennen annostelua. Älä ravista. Käytä oraalisuspensio heti. Jos et ota sitä 30 minuutin kuluessa, heitä se pois ja valmista uusi suspensio.



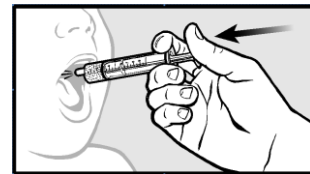
Ilman poistaminen

9. Pidä mittaruiskua kärki ylöspäin. Paina mäntää hitaasti poistaaksesi suurimman osan ilmasta (ruiskuun saa jäädä vähän ilmaa).



Lääkkeen ottaminen

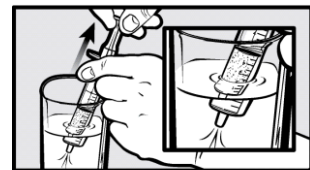
10. Laita mittaruisku potilaan suuhun. Paina mäntää hitaasti, jotta ruisku tyhjenee täysin.



11. Ota mittaruisku varovasti pois potilaan suusta.

Varmista, että koko lääkeannos on otettu

12. Aseta mittaruiskun kärki vedellä täytettyyn lasiin. Vedä ruiskuun 5 ml vettä vetämällä mäntää hitaasti ylös.



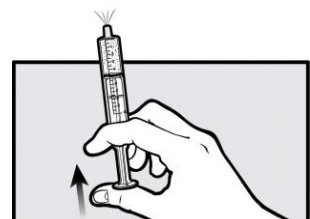
13. Pidä mittaruiskua kärki ylöspäin. Vedä ruiskuun ilmaa vetämällä mäntää varovasti alas, kunnes se on 9 ml merkin kohdalla.



14. Pitele mittaruiskua kärki ylöspäin ja pyörittele vettä siinä, jotta kaikki ruiskuun jäänyt lääke sekoittuu veteen.



15. Pidä mittaruiskua kärki ylöspäin. Paina mäntää hitaasti poistaaksesi suurimman osan ilmasta.



16. Laita mittaruisku potilaan suuhun. Paina mäntää hitaasti, jotta ruisku tyhjenee täysin.



17. Ota mittaruisku varovasti pois potilaan suusta.

Jos määrätty kokonaisannos on yli 10 mg tai annoksen valmistamiseen tarvitaan enemmän kuin 5 dispergoituvaa tablettia, anna loput annoksesta toistamalla vaiheet 2-17.

Siistiminen

18. Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten mittaruisku hävitetään.
19. Pese ja kuivaa kätesi.

Ohjeet potilaalle tai huoltajalle pienellä lasilla otettavan suspension valmistamiseen:

Tarvitset:

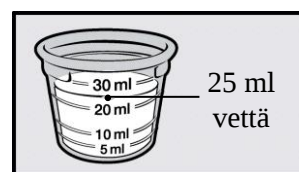
- Votubia dispergoituvien tablettien läpipainolevyn
- Sakset läpipainolevyn avaamiseen
- 1 pienen lasin (koko korkeintaan 100 ml)
- 30 ml mittamuki veden mittaamiseen
- Noin 50 ml vettä suspension valmistamiseen
- Lusikan sekoittamista varten

Valmistautuminen

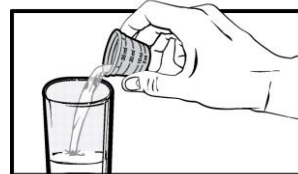
1. Pese ja kuivaa kätesi.

Veden lisääminen

2. Lisää noin 25 ml vettä 30 ml mittamukiin. Veden määrän ei tarvitse olla tarkka.



3. Kaada vesi mittamukista pieneen lasiin.



Dispergoituvien tablettien lisääminen

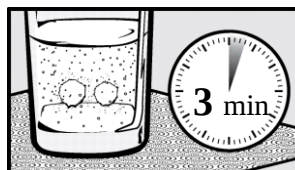
4. Leikkaa läpipainolevy saksilla auki katkoviivaa pitkin. Poista dispergoituvat tabletit läpipainolevystä.

5. Lisää dispergoituvat tabletit veteen.

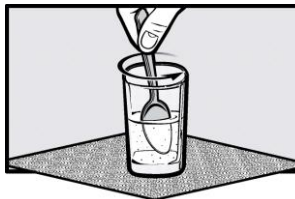


Lääkkeen sekoittaminen

6. Odota kolme minuuttia, kunnes dispergoituvat tabletit ovat hajonneet kokonaan.



7. Sekoita varovasti lasin sisältöä lusikalla ja siirry välittömästi vaiheeseen 8.



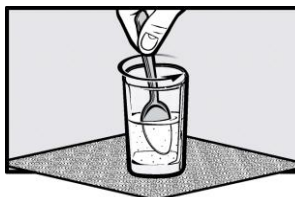
Lääkkeen ottaminen

8. Potilaan on välittömästi juotava oraalisuspensio lasista. Jos suspensiota ei oteta 60 minuutin kuluessa, heitä se pois ja valmista uusi suspensio.



Varmista, että koko lääkeannos on otettu

9. Täytä lasi uudelleen samalla määrällä vettä (noin 25 ml). Sekoita sisältöä lusikalla, jotta lasiin ja lusikkaan jäänyt lääke sekoittuu veteen.



10. Potilaan on juotava koko oraalisuspensio lasista.
Jos määrätty kokonaisannos on yli 10 mg tai annoksen valmistamiseen tarvitaan enemmän kuin 5 dispergoituvaa tablettia, ota loput annoksesta toistamalla vaiheet 2-10.



Siistiminen

11. Pese lasi ja lusikka huolellisesti puhtaalla vedellä. Pyyhi lasi ja lusikka kuivaksi paperiliinalla. Säilytä niitä kuivassa ja puhtaassa paikassa seuraavaa lääkkeenottokertaa varten.



12. Pese ja kuivaa kätesi.