

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 2,5 mg tablete
Votubia 5 mg tablete
Votubia 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Votubia 2,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 74 mg laktoze.

Votubia 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 149 mg laktoze.

Votubia 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 297 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Votubia 2,5 mg tablete

Bijele do žućkaste izdužene tablete, duljine približno 10,1 mm i širine približno 4,1 mm, ukošenog ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „LCL“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

Votubia 5 mg tablete

Bijele do žućkaste izdužene tablete, duljine približno 12,1 mm i širine približno 4,9 mm, ukošenog ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „5“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

Votubia 10 mg tablete

Bijele do žućkaste izdužene tablete, duljine približno 15,1 mm i širine približno 6,0 mm, ukošenog ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „UHE“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Angiomolipom bubrega povezan s kompleksom tuberozne skleroze (KTS)

Votubia je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s angiomiolipomom bubrega povezanim s KTS-om kod kojih postoji rizik od komplikacija (na temelju čimbenika kao što su veličina tumora ili prisutnost aneurizme, ili prisutnost višestrukih ili obostranih tumora), ali koji ne zahtijevaju hitno kirurško liječenje.

Dokazi se temelje na analizi promjene u ukupnom volumenu angiomiolipoma.

Subependimalni astrocitom orijaških stanica (SEGA) povezan s KTS-om

Votubia je indicirana za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa subependimalnim astrocitomom orijaških stanica (engl. *subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA) povezanim s KTS-om, u kojih je nužna terapijska intervencija, a nisu podobni za kirurški zahvat.

Dokazi se temelje na analizi promjene volumena SEGA-e. Dodatna klinička korist, poput poboljšanja simptoma povezanih s bolešću, nije dokazana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Votubia mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KTS-om i praćenju terapijskih učinaka lijeka.

Doziranje

Angiomolipom bubrega povezan s KTS-om

Preporučena doza je 10 mg everolimusa jedanput dnevno. Liječenje treba nastaviti dok god se uočava klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već treba uzeti uobičajeno propisanu sljedeću dozu.

SEGA povezana s KTS-om

Postizanje optimalnoga terapijskoga učinka može zahtijevati pomno titriranje doze. Visine doza koje bolesnici podnose, i koje su učinkovite, variraju između bolesnika. Istodobno liječenje antiepilepticima može utjecati na metabolizam everolimusa i pridonijeti ovoj varijabilnosti (vidjeti dio 4.5.).

Doza se određuje pojedinačno na temelju površine tijela (PT) korištenjem Dubois formule, pri čemu se tjelesna težina (T) izražava u kilogramima, a visina (V) u centimetrima:

$$PT = (T^{0,425} \times V^{0,725}) \times 0,007184$$

Preporučena početna doza lijeka Votubia za liječenje bolesnika sa SEGA-om je $4,5 \text{ mg/m}^2$. Viša početna doza od 7 mg/m^2 preporučena je za bolesnike u dobi od 1 godine do manje od 3 godine na temelju farmakokinetičkih simulacija (vidjeti dio 5.2). Različite jačine Votubia tableta mogu se kombinirati da se postigne željena doza.

Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon početka liječenja. Dozu je potrebno titrirati tako da se postignu najniže koncentracije od 5 do 15 ng/ml. Dozu je moguće povećati kako bi se postigla viša vrijednost najniže koncentracije unutar ciljanog raspona te tako postigla optimalna djelotvornost, ovisno o podnošljivosti lijeka.

Dozu za pojedinog bolesnika potrebno je titrirati povećavanjem doze za po 2,5 mg kako bi se postigla ciljana najniža koncentracija za optimalan klinički odgovor. Prilikom planiranja titriranja doze, potrebno je uzeti u obzir djelotvornost, sigurnost primjene, istodobno primjenjivanu terapiju i trenutnu najnižu koncentraciju. Titriranje doze za pojedinog bolesnika može se temeljiti na jednostavnom omjeru:

$$\text{Nova doza everolimusa} = \text{sadašnja doza} \times (\text{ciljana koncentracija} / \text{sadašnja koncentracija})$$

Na primjer, bolesnikova sadašnja doza temeljena na PT-u je 2,5 mg s koncentracijom u stanju dinamičke ravnoteže od 4 ng/ml. Da bi se postigla ciljana koncentracija iznad donje granice C_{\min} od 5 ng/ml, npr. 8 ng/ml, nova doza everolimusa bila bi 5 mg (povećanje od 2,5 mg u odnosu na sadašnju dnevnu dozu). U slučajevima gdje razmatrana doza nije višekratnik od 2,5 mg, potrebno ju je zaokružiti na sljedeću dostupnu jačinu tablete.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika sa SEGA-om su usklađene s onima za odraslu populaciju sa SEGA-om, osim za bolesnike u rasponu dobi od 1 godine do manje od 3 godine te u onih s oštećenjem jetre (vidjeti dio „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i dio 5.2).

Volumen SEGA-e se treba procijeniti otprilike 3 mjeseca nakon početka liječenja lijekom Votubia, te nakon toga prilagoditi dozu lijeka uvezvi u obzir promjenu volumena SEGA-e, pripadajuće najniže koncentracije lijeka u krvi i podnošljivost lijeka.

Nakon što se postigne stabilna doza, potrebno je za vrijeme trajanja liječenja pratiti najniže koncentracije lijeka svakih 3 do 6 mjeseci u bolesnika s promjenjivim PT-om ili svakih 6 do 12 mjeseci u bolesnika sa stabilnim PT-om.

Liječenje treba nastaviti dok god se uočava klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već treba uzeti uobičajeno propisanu sljedeću dozu.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Zbrinjavanje teških i/ili nepodnošljivih suspektnih nuspojava moglo bi zahtijevati smanjenje doze i/ili privremeni prekid terapije lijekom Votubia. Za nuspojave stupnja 1, prilagođavanje doze obično nije potrebno. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučuje se doza koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Za smanjenja doze niža od najniže dostupne jačine, potrebno je razmotriti alternativno dnevno doziranje.

U Tablici 1 sažete su preporuke za prilagođavanje doze kod specifičnih nuspojava (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1 Preporuke za prilagođavanje doze lijeka Votubia

| Nuspojava | Težina ¹ | Prilagođavanje doze lijeka Votubia |
|---|---|--|
| Neinfektivni pneumonitis | Stupanj 2 | Razmotriti prekid terapije dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Prekinuti liječenje ako nema oporavka u roku od 4 tjedna. |
| | Stupanj 3 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia dok simptomi ne dođu do stupnja ≤ 1 . Razmotriti ponovno započinjanje primjene lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid terapije. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Stomatitis | Stupanj 2 | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. Ako se vrati stomatitis stupnja 2, prekinuti primjenu do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 3 | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Druge nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje) | Stupanj 2 | Ako je toksičnost podnošljiva, nije potrebno prilagođavanje doze. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primjenu do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost stupnja 2, prekinuti primjenu lijeka Votubia do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 3 | Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1 . Razmotriti ponovno započinjanje primjene lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid terapije. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija) | Stupanj 2 | Nije potrebno prilagođavanje doze. |
| | Stupanj 3 | Privremeni prekid primjene. Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Trombocitopenija | Stupanj 2 $(<75, \geq 50 \times 10^9/l)$ | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. |
| | Stupanj 3 & 4 $(<50 \times 10^9/l)$ | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Neutropenija | Stupanj 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) | Nije potrebno prilagođavanje doze. |
| | Stupanj 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$) | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. |
| | Stupanj 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| Febrilna neutropenija | Stupanj 3 | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i povlačenja vrućice. Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |

¹ Stupnjevi se temelje na Zajedničkoj terminologiji za nuspojave (CTCAE) v3.0 Nacionalnog instituta za rak (NCI)

Praćenje koncentracije lijeka tijekom terapije

U bolesnika koji se liječe zbog SEGA-e **potrebno** je praćenje terapijskih koncentracija everolimusa u krvi korištenjem neke od validiranih metoda. Najniže koncentracije lijeka u krvi potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon davanja početne doze, nakon svake promjene visine doze ili farmaceutskog oblika, nakon uvođenja ili promjene istodobno primjenjivanih CYP3A4 inhibitora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) ili nakon bilo koje promjene u stanju jetre (Child-Pugh) (vidjeti dio „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i dio 5.2). Najniže koncentracije lijeka u krvi potrebno je odrediti 2 do 4 tjedna nakon uvođenja ili promjene istodobno primjenjivanih CYP3A4 induktora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5), jer se mora uzeti u obzir vrijeme prirodne razgradnje induciranih enzima.

Praćenje terapijskih koncentracija everolimusa u krvi, korištenjem neke od validiranih metoda, je **mogućnost** koju treba razmotriti u bolesnika koji se liječe zbog angiomolipoma bubrega povezanog s KTS-om (vidjeti dio 5.1) nakon uvođenja ili promjene doze istodobno primjenjivanih CYP3A4 induktora ili inhibitora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) ili nakon bilo koje promjene u stanju jetre (Child-Pugh) (vidjeti dio „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i dio 5.2).

Kad je to moguće, tijekom liječenja potrebno je koristiti iste testove i laboratorij za praćenje terapijskih učinaka lijeka.

Prelazak s jednog farmaceutskog oblika na drugi

Votubia je dostupna u dva farmaceutska oblika: tablete i tablete za oralnu suspenziju. Votubia tablete i Votubia tablete za oralnu suspenziju **ne smiju** se međusobno zamjenjivati. Ova dva farmaceutska oblika ne smiju se kombinirati da bi se postigla željena doza. Isti farmaceutski oblik mora se dosljedno uzimati, kako je primjereno indikaciji za koju se primjenjuje.

Pri prelasku s jednog farmaceutskog oblika na drugi, dozu je potrebno prilagoditi na najbližu jačinu u miligramima novog farmaceutskog oblika te odrediti najnižu koncentraciju everolimusa najmanje 1 tjedan kasnije (vidjeti dio „Praćenje koncentracije lijeka tijekom terapije“ gore u tekstu).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s bubrežnim angiomiolipomom povezanim s KTS-om:

- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A): preporučena doza je 7,5 mg dnevno.
- Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B): preporučena doza je 5 mg dnevno.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C): Votubia se preporučuje samo ako željena dobit od liječenja premašuje potencijalni rizik. U tom slučaju, doza ne smije biti veća od 2,5 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Dozu se mora prilagoditi ako se bolesnikov jetreni status (prema Child-Pugh klasifikaciji) promjeni tijekom liječenja.

Bolesnici sa SEGA-om povezanom s KTS-om:

Bolesnici mlađi od 18 godina:

Votubia se ne preporučuje za bolesnike mlađe od 18 godina sa SEGA-om i oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici u dobi od 18 godina ili stariji:

- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A): 75% preporučene početne doze izračunate na temelju PT-a (zaokruženo na najbližu jačinu)
- Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B): 50% preporučene početne doze izračunate na temelju PT-a (zaokruženo na najbližu jačinu)
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C): Votubia se preporučuje samo ako je željena korist veća od rizika. U tom se slučaju ne smije premašiti 25% doze izračunate na temelju PT-a (zaokruženo na najbližu jačinu).

Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon bilo kakve promjene u statusu jetre (Child-Pugh).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Votubia u djece u dobi od 0 do 18 godina oboljele od angiomiolipoma bubrega povezanog s KTS-om u odsutnosti SEGA-e nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil lijeka Votubia u djece mlađe od godine dana s KTS-om koji imaju SEGA-u nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Rezultati kliničkih ispitivanja nisu pokazali utjecaj lijeka Votubia na rast i pubertetski razvoj.

Način primjene

Lijek Votubia je potrebno uzimati peroralno, jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, dosljedno ili uz obrok ili bez obroka (vidjeti dio 5.2). Votubia tablete moraju se progušiti cijele sa čašom vode.

Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti. Za bolesnike s KTS-om koji imaju SEGA-u i koji ne mogu gutati tablete, tableta(e) lijeka Votubia se može(gu) potpuno dispergirati u čaši s oko 30 ml vode laganim miješanjem sve dok se tableta(e) u potpunosti ne raspade(u) (otprilike 7 minuta), neposredno prije nego će se popiti. Nakon što je bolesnik popio otopinu, sve ostatke treba iznova otopiti u jednakom volumenu vode i popiti (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate rapamicina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je učinak specifičan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku bolest pluća) vrlo je učestalo opisivan u oboljelih od uznapredovaloga raka bubrežnih stanica liječenih everolimusem (vidjeti dio 4.8). Neki su slučajevi bili teški i rijetko doveli do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa mora se uzeti u obzir u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, pleuralni izljev, kašalj ili dispneja, te u kojih su odgovarajućim pretragama isključeni infekcija, novotvorine i drugi ne medicinski uzroci. Pri diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa potrebno je isključiti oportunističke infekcije kao što je pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) (vidjeti dio „Infekcije“ niže u tekstu). Bolesnike se mora savjetovati da odmah prijave nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih simptoma.

Bolesnici u kojih se razviju radiološke promjene koje govore u prilog neinfektivnog pneumonitisa, a koji imaju malo simptoma, ili uopće nemaju simptoma, mogu nastaviti liječenje lijekom Votubia bez prilagodbe doze. Ako su simptomi umjereni, mora se razmislisti o prekidu liječenja do poboljšanja simptoma. Možda će biti indicirana primjena kortikosteroida. Votubia se može iznova započeti u dnevnoj dozi približno 50% nižoj od prethodno primjenjivane.

U slučajevima kada su simptomi neinfektivnog pneumonitisa teški mora se prekinuti terapija lijekom Votubia, a primjena kortikosteroida može biti indicirana do prestanka kliničkih simptoma. Ovisno o kliničkom okolnostima pojedinog bolesnika, Votubia se može iznova započeti u dnevnoj dozi približno 50% nižoj od prethodno primjenjivane.

U bolesnika koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida za liječenje neinfektivnog pneumonitisa može se razmotriti profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP).

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može povećati sklonost bolesnika prema bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije uzrokovanе oportunističkim uzročnicima (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije, kao što je aspergiloza, kandidijaza ili pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitis B virusa, opisane su u bolesnika koji su uzimali everolimus. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovele su do sepse [uključujući septički šok], zatajenja disanja ili jetre) i ponekad sa smrtnim ishodom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika za nastanak infekcije tijekom primjene lijeka Votubia. Već postojeće infekcije potrebno je pravilno liječiti i potpuno izlječiti prije početka liječenja lijekom Votubia. Za vrijeme uzimanja lijeka Votubia, potrebno je biti na oprezu zbog mogućnosti pojave simptoma i znakova infekcije; u slučaju potvrde dijagnoze infekcije, odmah je potrebno započeti odgovarajuće liječenje i razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene lijeka Votubia.

Ako je postavljena dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, liječenje lijekom Votubia potrebno je odmah i trajno prekinuti i u bolesnika provesti odgovarajuće antifungalno liječenje.

U bolesnika koji su primali everolimus prijavljeni su slučajevi pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP se može povezati s istodobnom primjenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Kada je potrebna istodobna primjena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva, potrebno je razmotriti profilaksu za PJP/PCP.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na anafilaksiju, dispneju, crvenilo, bol u prsima ili angioedem (tj. oticanje dišnih puteva ili jezika, s ili bez poremećaja disanja) zabilježene su pri primjeni everolimusa (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, koji uključuje ulceracije u usnoj šupljini i oralni mukozitis, najčešće je zabilježena nuspojava u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dio 4.8). Stomatitis se većinom javlja unutar prvih 8 tjedana liječenja. Ispitivanje s jednom skupinom u postmenopausalnih bolesnica s rakom dojke liječenih Afinitorom (everolimus) plus eksemestanom ukazalo je na to da bi bezalkoholna oralna otopina kortikosteroida, primijenjena kao otopina za ispiranje usta tijekom prvih 8 tjedana liječenja, mogla smanjiti incidenciju i težinu stomatitisa (vidjeti dio 5.1). Zbrinjavanje stomatitisa stoga može uključivati profilaktičku (u odraslih) i/ili terapijsku primjenu topikalnih pripravaka, kao što je uporaba bezalkoholne oralne otopine kortikosteroida kao otopine za ispiranje usta. Međutim, proizvodi koji sadrže alkohol, vodikov peroksid, jod i derivate majčine dušice moraju se izbjegavati, jer mogu dovesti do pogoršanja stanja. Preporučuje se praćenje zbog moguće pojave gljivične infekcije te njezino liječenje, osobito u bolesnika koji se liječe steroidnim lijekovima. Antimikotici se ne smiju koristiti, osim ako nije dijagnosticirana gljivična infekcija (vidjeti dio 4.5).

Krvarenje

Ozbiljni slučajevi krvarenja, od kojih su neki imali smrtni ishod, prijavljeni su u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih everolimusom. Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi krvarenja bubrega u osoba s KTS-om.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju lijek Votubia, osobito tijekom istodobne primjene s djelatnim tvarima za koje se zna da utječu na funkciju trombocita ili koje mogu povećati rizik od krvarenja, kao i u bolesnika s poremećajima krvarenja u anamnezi. Zdravstveni djelatnici i bolesnici moraju budno pratiti pojavu znakova i simptoma krvarenja tijekom razdoblja liječenja, osobito ako postoje združeni čimbenici rizika za krvarenje.

Slučajevi zatajenja bubrega

Slučajevi zatajenja bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), od kojih neki sa smrtnim ishodom, su primjećeni u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika se mora pratiti funkciju bubrega osobito ako bolesnici imaju dodatne čimbenike rizika koji bi mogli dodatno oštetiti funkciju bubrega.

Laboratorijski testovi i praćenje

Funkcija bubrega

U bolesnika liječenih lijekom Votubia prijavljeno je povišenje kreatinina u serumu, obično blago, te proteinurija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz uree u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, prije početka terapije lijekom Votubia i redovito nakon toga.

Glukoza u krvi

U bolesnika koji uzimaju lijek Votubia prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Praćenje glukoze u serumu natašte preporučuje se prije početka terapije lijekom Votubia i redovito nakon toga. Preporučuje se češće praćenje kada se Votubia istodobno primjenjuje s drugim lijekovima koji mogu inducirati hiperglikemiju. Kada je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glukoze u krvi prije nego bolesnik počne uzimati lijek Votubia.

Lipidi u krvi

U bolesnika koji uzimaju lijek Votubia prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Također se preporučuje praćenje kolesterola i triglycerida u krvi prije početka terapije lijekom Votubia i redovito nakon toga, kao i liječenje odgovarajućom terapijom.

Hematološki parametri

Sniženje vrijednosti hemoglobina, broja limfocita, neutrofila i trombocita zabilježeno je u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike prije početka liječenja lijekom Votubia i redovito nakon toga.

Interakcije

Mora se izbjegavati istodobna primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje mnogih lijekova P-glikoproteinom (PgP). Ako se ne može izbjegići istodobna primjena **umjerenog** inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP, potrebno je pomno pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno pratiti najniže koncentracije everolimusa i prilagoditi dozu lijeka Votubia (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje s **potentnim** inhibitorima CYP3A4/PgP-a dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u krvi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istodobno liječenje lijekom Votubia i **potentnim** inhibitorima se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri uzimanju lijeka Votubia u kombinaciji s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom zbog mogućih interakcija među lijekovima. Ako se Votubia uzima s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivati ergot alkaloida ili karbamazepin), bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave opisane u informacijama o lijeku peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Votubia se ne preporučuje za primjenu u bolesnika:

- **u dobi od 18 godina ili starijih** i istodobnim teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), osim ako je potencijalna korist veća od rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- **mladih od 18 godina sa SEGA-om** i istodobnim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A, B i C) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Cijepljenje

Tijekom liječenja lijekom Votubia mora se izbjegavati primjena živih cjepliva (vidjeti dio 4.5). Za pedijatrijske bolesnike sa SEGA-om kojima nije potrebno hitno liječenje, savjetuje se dovršetak preporučenog ciklusa cijepljenja živim cjeplivima prije početka terapije u skladu s lokalnim smjernicama za liječenje.

Komplikacije pri cijeljenju rane

Odgođeno cijeljenje rane je učinak povezan sa skupinom derivata rapamicina, uključujući lijek Votubia. Potreban je oprez pri primjeni lijeka Votubia neposredno prije i poslije kirurškog zahvata.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Komplikacije terapije zračenjem

Ozbiljne i teške radijacijske reakcije (poput radijacijskog ezofagitisa, radijacijskog pneumonitisa i radijacijske ozljede kože), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljene su kada se everolimus uzimao tijekom, ili kratko nakon terapije zračenjem. Oprez je stoga potreban zbog potenciranja radioterapijske toksičnosti u bolesnika koji uzimaju everolimus u kratkom vremenskom razmaku od terapije zračenjem.

Osim toga, prijavljen je i sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije (engl. *radiation recall syndrome*, RRS) u bolesnika koji uzimaju everolimus, a prethodno su primili terapiju zračenjem. U slučaju RRS-a, potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja everolimusom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Everolimus je supstrat za CYP3A4, te također supstrat i umjereni inhibitor PgP. Prema tome, apsorpcija i posljedična eliminacija everolimusa mogu biti pod utjecajem lijekova koji utječu na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i miješani inhibitor CYP2D6.

Poznate i teoretske interakcije s izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP-a navedene su niže u Tablici 2.

CYP3A4 i PgP inhibitori povisuju koncentraciju everolimusa

Tvari koje inhibiraju CYP3A4 ili PgP mogu povisiti koncentraciju everolimusa u krvi smanjenjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

CYP3A4 i PgP induktori snižavaju koncentraciju everolimusa

Tvari koje induciraju CYP3A4 ili PgP mogu sniziti koncentraciju everolimusa u krvi povećanjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

Tablica 2 Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

| Djelatna tvar po interakciji | Interakcija – promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon) | Preporuke za istodobnu primjenu |
|--|--|---|
| Potentni inhibitori CYP3A4/PgP | | |
| Ketokonazol | AUC ↑15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-puta (raspon 2,6-7,0) | Istodobna primjena lijeka Votubia i potentnih inhibitora se ne preporučuje. |
| Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol | Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa. | |
| Telitromicin, klaritromicin | | |
| Nefazodon | | |
| Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir | | |

| Umjereni inhibitori CYP3A4/PgP | | |
|---|---|--|
| Eritromicin | AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5) | Potreban je oprez ako se ne može izbjegći istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. |
| Imatinib | AUC ↑3,7-puta C_{max} ↑2,2-puta | <i>Za bolesnike s angiomolipomom bubrega povezanim s KTS-om:</i> Ako je u bolesnika potrebno istodobno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagodbe doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje nuspojava. Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitory) prije povratka doze lijeka Votubia na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene (također vidjeti Praćenje terapijskih učinaka lijeka u dijelu 4.2). |
| Verapamil | AUC ↑3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-puta (raspon 1,3-3,8) | |
| Oralni ciklosporin | AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-puta (raspon 1,3-2,6) | |
| Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina) | AUC ↑2,5-puta C_{max} ↑2,5-puta | |
| Flukonazol | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost. | |
| Diltiazem | | |
| Dronedaron | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost. | |
| Amprenavir, fosamprenavir | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost. | <i>Za bolesnike sa SEGA-om povezanim s KTS-om:</i> Ako je u bolesnika potrebno istodobno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, potrebno je sniziti dnevnu dozu za približno 50%. U cilju zbrinjavanja nuspojava, dozu će možda trebati dodatno sniziti (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Najniže koncentracije everolimusa potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon uvođenja umjerenog inhibitora CYP3A4 ili PgP. Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitory) prije povratka doze lijeka Votubia na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene. Najniža koncentracija everolimusa treba se odrediti najmanje 1 tjedan kasnije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). |

| | | |
|---|---|--|
| Sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira). | Kombinaciju je potrebno izbjegavati. |
| Potentni i umjereni induktori CYP3A4 | | |
| Rifampicin | AUC \downarrow 63% (raspon 0-80%) C_{max} \downarrow 58% (raspon 10-70%) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu potentnih induktora CYP3A4. <i>Za bolesnike s angiomiolipomom bubrega povezanim s KTS-om:</i> Ako je u bolesnika potrebna istodobna primjena potentnog CYP3A4 induktora, mora se razmotriti povećanje doze lijeka Votubia s 10 mg dnevno do najviše 20 mg dnevno s povišenjima od po 5 mg ili manje primjenjenima na 4. i 8. dan nakon početka primjene induktora. Predviđa se da će ta doza lijeka Votubia prilagoditi AUC na raspon uočen bez induktora. Međutim, nema kliničkih podataka za ovaku prilagodbu doze. Ako se prekine liječenje induktorom, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije povratka doze lijeka Votubia na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene (vidjeti također Praćenje terapijskih učinaka lijeka u dijelu 4.2). |
| Deksametazon | Nije ispitivano. Očekuje se snižena izloženost. | <i>Za bolesnike sa SEGA-om povezanim s KTS-om:</i> U bolesnika koji istodobno uzimaju potentne induktore CYP3A4 može se ukazati potreba za povišenjem doze lijeka Votubia u cilju postizanja iste izloženosti kao i u bolesnika koji ne uzimaju potentne induktore. Dozu lijeka Votubia se mora titrirati na način da se postigne najniža koncentracija lijeka od 5 do 15 ng/ml. Ukoliko su koncentracije niže od 5 ng/ml, dnevna doza može se povisiti svaka 2 tjedna za 2,5 mg, uz prethodnu provjeru najnižih koncentracija lijeka i podnošljivosti lijeka. |
| Antiepileptici (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) | Nije ispitivano. Očekuje se snižena izloženost. | |
| Efavirenz, nevirapin | Nije ispitivano. Očekuje se snižena izloženost. | |

| | | |
|--|---|---|
| | | Dodavanje još jednog istodobno primijenjenog snažnog induktora CYP3A4 neće nužno zahtijevati dodatno prilagođavanje doze. Potrebno je odrediti najnižu razinu everolimusa 2 tjedna nakon početka primjene dodatnog induktora. Prilagođavajte dozu povećanjima za po 2,5 mg prema potrebi da bi se održala ciljana najniža koncentracija. Prekid primjene jednog od više snažnih induktora CYP3A4 neće nužno zahtijevati dodatno prilagođavanje doze. Potrebno je odrediti najnižu razinu everolimusa 2 tjedna nakon prekida primjene jednog od više snažnih induktora CYP3A4. Ako se prekine primjena svih potentnih induktora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije povratka doze lijeka Votubia na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene. Najniže koncentracije everolimusa potrebno je odrediti 2 do 4 tjedna kasnije, jer se mora uzeti u obzir vrijeme prirodne razgradnje induciranih enzima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). |
| Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nije ispitano. Očekuje se jako smanjena izloženost. | Pripravci koji sadrže gospinu travu se ne smiju koristiti tijekom liječenja everolimusom |

Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi everolimus može promijeniti

Na temelju *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevne peroralne doze od 10 mg vjerojatno ne utječu na inhibiciju PgP-a, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i PgP-a u crijevu. Ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika pokazalo je da je istodobna primjena peroralne doze midazolama, osjetljivog CYP3A4 supstrata, s everolimusom rezultirala 25%-tним povećanjem C_{max} midazolama i 30%-tnim povećanjem $AUC_{(0-\infty)}$ midazolama. Učinak je vjerojatno posljedica inhibicije CYP3A4 u crijevu izazvane everolimusom. Dakle, everolimus može utjecati na bioraspoloživost istodobno peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4. Međutim ne očekuje se klinički značajna promjena izloženosti sistemski primijenjenih CYP3A4 supstrata (vidjeti dio 4.4).

U EXIST-3 ispitivanju (CRAD001M2304), everolimus je povećao koncentracije antiepileptika karbamazepina, klobazama, i metabolita klobazama N-desmetilklobazama prije doziranja za oko 10%. Povećanje koncentracija ovih antiepileptika prije doziranja možda nije klinički značajno, ali se može razmotriti prilagođavanje doze antiepileptika s uskim terapijskim indeksom, npr. karbamazepina. Everolimus nije imao utjecaja na koncentracije antiepileptika koji su supstrati CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat i zonisamid) prije doziranja.

Istodobna primjena ACE inhibitora

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenje

Votubia može utjecati na imunološki odgovor na cijepljenje, pa stoga cijepljenje može biti manje djelotvorno tijekom liječenja lijekom Votubia. Primjenu živih cjepiva potrebno je izbjegavati tijekom liječenja lijekom Votubia. Primjeri živih cjepiva su: intranasalno cjepivo protiv gripe, ospice, zaušnjaci, rubeola, oralni polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), žuta groznica, vodene kozice i TY21a tifoidna cjepiva.

Liječenje zračenjem

U bolesnika koji primaju everolimus prijavljeno je potenciranje radioterapijske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom primanja everolimusa i do 8 tjedana nakon završetka liječenja (npr. hormonski kontraceptivi koji ne sadrže estrogene namijenjeni za oralnu, injekcijsku ili implantacijsku primjenu, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna seksualna apstinencija, metode barijere, intrauterini uložak i/ili sterilizacija žene/muškarca).

Bolesnicima muškoga spola ne treba zabraniti da začnu dijete.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni everolimusa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se koristiti everolimus tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se everolimus u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u štakora se everolimus i/ili njegovi metaboliti lako izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga žene koje uzimaju everolimus ne smiju dojiti tijekom liječenja te još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nije poznato izaziva li everolimus u muških i ženskih bolesnika neplodnost, no u bolesnica je uočena sekundarna amenoreja i s njome povezana neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) i hormona koji stimulira folikule (FSH) (vidjeti također dio 5.3 za pretklinička zapažanja na reproduktivni sustav muškaraca i žena). Na temelju nekliničkih podataka, plodnost u muškaraca i žena može biti smanjena zbog liječenjem everolimusem (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Votubia malo ili umjero utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako tijekom liječenja lijekom Votubia osjete umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ključna ispitivanja faze III, uključujući dvostruko slijepa i otvorena razdoblja liječenja, i jedno ne-randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom doprinose sigurnosnom profilu lijeka Votubia (n=612, uključujući 409 bolesnika mlađih od 18 godina; medijan trajanja izloženosti 36,8 mjeseca [raspon 0,5 do 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Ovo je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se uspoređivala pomoćna terapija s niskom i visokom izloženošću everolimusu (donji najniži [DN] raspon od 3-7 ng/ml [n=117] i gornji najniži [GN] raspon od 9-15 ng/ml [n=130]) u odnosu na placebo (n=119), u bolesnika s KTS-om i refraktornim parcijalnim napadajima koji su primali 1 do 3 antiepileptika. Medijan trajanja dvostruko slijepog razdoblja bio je 18 tjedana. Kumulativni medijan trajanja izloženosti lijeku Votubia (361 bolesnik koji je uzeo barem jednu dozu everolimusa) bio je 30,4 mjeseci (raspon od 0,5 do 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Ovo je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se ispitivao everolimus (n=79) u usporedbi s placebom (n=39) u bolesnika oboljelih bilo od KTS-a i angiomiolipoma bubrega (n=113) ili od sporadične limfangiolejomatomoze i angiomiolipoma bubrega (n=5). Medijan trajanja slijepog ispitivanja liječenja bio je 48,1 tjedana (raspon 2 do 115) za bolesnike koji su primali lijek Votubia i 45,0 tjedana (raspon 9 do 115) za one koji su primali placebo. Kumulativni medijan trajanja izloženosti lijeku Votubia (112 bolesnika koji su uzeli najmanje jednu dozu everolimusa) bio je 46,9 mjeseci (raspon od 0,5 do 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Ovo je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se ispitivao everolimus (n=78) u usporedbi s placebom (n=39) u bolesnika s KTS-om oboljelih od SEGA-e, bez obzira na dob. Medijan trajanja slijepog ispitivanja liječenja bio je 52,2 tjedna (raspon 24 do 89) za bolesnike koji su primali lijek Votubia i 46,6 tjedana (raspon 14 do 88) za one koji su primali placebo. Kumulativni medijan trajanja izloženosti lijeku Votubia (111 bolesnika koji su uzeli najmanje jednu dozu everolimusa) bio je 47,1 mjesec (raspon od 1,9 do 58,3).
- CRAD001C2485: Ovo je bilo prospektivno, otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom za ispitivanje everolimusa u bolesnika sa SEGA-om (n=28). Medijan trajanja izloženosti bio je 67,8 mjeseci (raspon od 4,7 do 83,2).

Štetni događaji za koje se smatra da su povezani s primjenom lijeka Votubia (nuspojave), temeljem pregleda i medicinske procjene svih štetnih događaja prijavljenih u gore navedenim ispitivanjima, opisani su ispod.

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 1/10$) iz objedinjenih sigurnosnih podataka su (prema padajućem redoslijedu): stomatitis, pireksija, nazofaringitis, proljev, infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, povraćanje, kašalj, osip, glavobolja, amenoreja, akne, pneumonija, infekcija mokraćnog sustava, sinusitis, neredovita menstruacija, faringitis, smanjeni apetit, umor, hiperkolesterolija i hipertenzija.

Najučestalije nuspojave stupnja 3-4 (incidencija $\geq 1\%$) bile su pneumonija, stomatitis, amenoreja, neutropenija, pireksija, neredovita menstruacija, hipofosfatemija, proljev i celulitis. Stupnjevi slijede CTCAE Verziju 3.0 i 4.03.

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje incidenciju nuspojava na temelju objedinjenih podataka o bolesnicima koji su primali everolimus u tri ispitivanja KTS-a (što uključuje i dvostruko slijepu fazu i fazu otvorenog produžetka, ako je postojala). Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Prikaz učestalosti nuspojava definiran je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100 \text{ i } < 1/10$); manje često ($\geq 1/1000 \text{ i } < 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000 \text{ i } < 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave zabilježene u ispitivanjima KTS-a

| Infekcije i infestacije | |
|---|---|
| Vrlo često | Nazofaringitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, pneumonija ^a , infekcija mokraćnog sustava, sinusitis, faringitis |
| Često | Upala srednjeg uha, celulitis, streptokokni faringitis, virusni gastroenteritis, gingivitis |
| Manje često | Herpes zoster, sepsa, virusni bronhitis |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| Često | Anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, limfopenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| Često | Preosjetljivost |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| Vrlo često | Smanjeni apetit, hipercolesterolemija |
| Često | Hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperglikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| Često | Insomnija, agresivnost, razdražljivost |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| Vrlo često | Glavobolja |
| Manje često | Disgeuzija |
| Krvožilni poremećaji | |
| Vrlo često | Hipertenzija |
| Često | Limfedem |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | |
| Vrlo često | Kašalj |
| Često | Epistaksa, pneumonitis |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Vrlo često | Stomatitis ^b , proljev, povraćanje |
| Često | Konstipacija, mučnina, bol u abdomenu, flatulencija, bol u ustima, gastritis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Vrlo često | Osip ^c , akne |
| Često | Suha koža, akneiformni dermatitis, pruritus, alopecija |
| Manje često | Angioedem |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
| Manje često | Rabdomioliza |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | |
| Često | Proteinurija |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | |
| Vrlo često | Amenoreja ^d , neredovita menstruacija ^d |
| Često | Menoragija, ciste na jajnicima, vaginalno krvarenje |
| Manje često | Kašnjenje menstruacije ^d |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Vrlo često | Pireksija, umor |

| Pretrage | |
|--|--|
| Često | Povišenje laktat dehidrogenaze u krvi, povišeni luteinizirajući hormon u krvi, smanjenje težine |
| Manje često | Povišeni folikulostimulirajući hormon u krvi |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | |
| Nepoznato ^e | Sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije, potenciranje radijacijske reakcije |
| ^a | Uključuje pneumoniju koju uzrokuje <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> (PJP, PCP) |
| ^b | Uključuje (vrlo često) stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, aftozne ulceracije; (često) ulceracije na jeziku, ulceracije na usnicama i (manje često) bol u zubnom mesu, glositis |
| ^c | Uključuje (vrlo često) osip; (često) eritematozni osip, eritem i (manje često) generalizirani osip, makulopapularni osip, makularni osip |
| ^d | Učestalost temeljena na broju žena od 10 do 55 godina tijekom liječenja u objedinjenim podacima |
| ^e | Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka na tržište |

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima everolimus je bio povezan s ozbiljnim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući smrtni ishod. Reaktivacija infekcije je očekivani događaj tijekom razdoblja imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet everolimus je bio povezan s događajima zatajenja bubrega (uključujući smrtni ishod), proteinurije i povišenog kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima everolimus je bio povezan s događajima krvarenja. U rijetkim slučajevima uočeni su smrtni ishodi kod onkoloških bolesti (vidjeti dio 4.4). Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi krvarenja bubrega u osoba s KTS-om.

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Dodatne značajne nuspojave uočene u onkološkim kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet bile su zatajenje srca, plućna embolija, duboka venska tromboza, odgođeno zacjeljivanje rana i hiperglikemija.

U kliničkim ispitivanjima i izvještajima nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljen je angioedem sa i bez istodobne primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U ključnom ispitivanju faze II, 22 od 28 bolesnika oboljelih od SEGA-e uključenih u ispitivanje bila su mlađa od 18 godina, a u ključnom ispitivanju faze III, 101 od 117 ispitivanih bolesnika oboljelih od SEGA-e bilo je mlađe od 18 godina. U ključnom ispitivanju faze III u bolesnika s KTS-om i refraktornim napadajima, 299 od 366 ispitivanih bolesnika bilo je mlađe od 18 godina. Ukupno su vrsta, učestalost i težina nuspojava primijećenih u djece i adolescenata u načelu bile u skladu s onima primijećenim u odraslih bolesnika, uz iznimku infekcija koje su bile zabilježene uz veću učestalost i težinu kod djece mlađe od 6 godina. Ukupno je 49 od 137 bolesnika (36%) mlađih od 6 godina imalo infekcije stupnja 3/4, u usporedbi s 53 od 272 bolesnika (19%) u dobi od 6 do ispod 18 godina te 27 od 203 bolesnika (13%) u dobi od 18 i više godina. Između 409 bolesnika mlađih od 18 godina koji su primali everolimus, zabilježena su dva smrtna slučaja uzrokovana infekcijom.

Starije osobe

U objedinjenim onkološkim sigurnosnim podacima, 37% bolesnika liječenih everolimusom bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Broj onkoloških bolesnika s nuspojavama zbog kojih je došlo do prekida primjene everolimusa bio je viši u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (20% u odnosu na 13%). Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bile su pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest), umor, dispneja i stomatitis.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Prijavljeno iskustvo s predoziranjem u ljudi je vrlo ograničeno. Jednokratne doze do 70 mg su davane uz prihvatljivu akutnu podnošljivost u odrasloj populaciji.

Pri sumnji na predoziranje od ključnog je značaja odrediti razinu everolimusa u krvi. U svim slučajevima predoziranja mora se započeti s općim potpornim mjerama. Ne smatra se da se everolimus može dijalizirati do nekog značajnog stupnja (kroz 6 sati hemodijalize uklonjeno je manje od 10% lijeka).

Pedijatrijska populacija

Doze lijeka više od 10 mg/m²/dan primio je tek ograničen broj pedijatrijskih bolesnika. U ovim slučajevima nisu prijavljeni nikakvi znaci akutne toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EG02

Mehanizam djelovanja

Everolimus je selektivni mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitor. mTOR je serin-treonin kinaza od ključne važnosti, čija je aktivnost povećana u raznih karcinoma u ljudi. Everolimus se veže na unutarstanični protein FKBP-12, pri čemu stvara kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Inhibicija mTORC1 signalnog puta interferira s translacijom i sintezom proteina tako da smanjuje aktivnost S6 ribosomske protein kinaze (S6K1) i proteina koji veže eukariotski faktor elongacije 4E (engl. *4E-binding protein*, 4EBP-1) koje reguliraju proteine uključene u stanični ciklus, angiogenezu i glikolizu. Everolimus može sniziti razine vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF). U bolesnika s KTS-om, liječenje everolimusem povisuje razinu VEGF-A, a snižava razinu VEGF-D. Everolimus je potentni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasti i glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama te je *in vitro* i *in vivo* pokazano da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima.

Dva glavna regulatora signalnih putova mTORC1 su onkogeni supresori kompleksi tuberozne skleroze 1 & 2 (TSC1, TSC2). Gubitak bilo TSC1, bilo TSC2, dovodi do povišene razine rheb-GTP, GTP-aze koja pripada ras obitelji proteina i ostvaruje međudjelovanje s mTORC1 kompleksom dovodeći do njegove aktivacije. Aktivacija mTORC1 dovodi do aktivacije kinaznog kaskadnog silaznog puta, uključujući i aktivaciju S6 kinaza. U sklopu sindroma KTS-a, inaktivacijska mutacija gena TSC1 ili gena TSC2, dovodi do stvaranja hamartoma na brojnim mjestima u organizmu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Angiomiolipom bubrega povezan s KTS-om

EXIST-2 (ispitivanje CRAD001M2302), randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III bilo je provedeno kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Votubia u bolesnika s KTS-om i angiomiolipomom bubrega. Za uključenje je bila potrebna prisutnost barem jednog angiomiolipoma veličine ≥ 3 cm u najduljem promjeru zabilježenog CT-om/MR-om (na temelju lokalne radiološke procjene).

Primarni ishod djelotvornosti bio je stopa odgovora angiomiolipoma na temelju neovisnog centralnog radiološkog očitanja. Analiza je bila stratificirana prema primjeni antiepileptika koji induciraju enzime pri randomizaciji (da/ne).

Ključni sekundarni ishodi uključivali su vrijeme do progresije angiomiolipoma i stopu odgovora kožnih lezija.

Ukupno je 118 bolesnika bilo randomizirano, 79 na 10 mg lijeka Votubia dnevno i 39 na placebo. Medijan dobi bio je 31 godina (raspon: 18 do 61 godine; 46,6% bilo je mlađe od 30 godina kod uključenja), 33,9% bilo je muškoga spola, a 89,0% bjelaca. Od uključenih bolesnika, 83,1% imalo je angiomiolipome veličine ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78,0% imalo je obostrane angiomiolipome, a 39,0% ranije je bilo podvrgnuto embolizaciji bubrega/nefrektomiji; 96,6% imalo je kožne lezije na početku, a 44,1% imalo je ciljane SEGA-e (najmanje jedna SEGA ≥ 1 cm u najduljem promjeru).

Rezultati su pokazali da je primarni cilj povezan s najboljim ukupnim odgovorom angiomiolipoma bio ispunjen s najboljim ukupnim stopama odgovora od 41,8% (95% CI: 30,8, 53,4) za skupinu koja je primala lijek Votubia u usporedbi s 0% (95% CI: 0,0, 9,0) za skupinu koja je primala placebo ($p<0,0001$) (Tablica 4).

Bolesnicima koji su inicijalno primali placebo bio je dozvoljen prelazak na everolimus u trenutku progresije angiomiolipoma te po utvrđivanju superiornosti liječenja everolimusom u odnosu na primanje placebo. U trenutku završne analize (4 godine nakon randomizacije zadnjeg bolesnika), medijan trajanja izloženosti everolimušu bio je 204,1 tjedan (raspon 2 do 278). Najbolja ukupna stopa odgovora angiomiolipoma se povećala na 58,0% (95% CI: 48,3, 67,3), uz stopu stabilne bolesti od 30,4% (Tablica 4).

Među bolesnicima liječenim everolimusom tijekom ispitivanja, nije bilo prijavljenih slučajeva nefrektomije povezane s angiomiolipomom te je prijavljen samo jedan slučaj embolizacije bubrega.

Tablica 4 EXIST-2 - Odgovor angiomiolipoma

| | Primarna analiza ³ | | | Završna analiza ⁴ |
|--|-------------------------------|-----------------|--------------|------------------------------|
| | Votubia n=79 | Placebo n=39 | p-vrijednost | Votubia n=112 |
| Primarna analiza | | | | |
| Stopa odgovora angiomiolipoma^{1,2} – % | 41,8 | 0 | <0,0001 | 58,0 |
| 95% CI | 30,8, 53,4 | 0,0, 9,0 | | 48,3, 67,3 |
| Najbolji ukupni odgovor angiomiolipoma – % | | | | |
| Odgovor | 41,8 | 0 | | 58,0 |
| Stabilna bolest | 40,5 | 79,5 | | 30,4 |
| Progresija | 1,3 | 5,1 | | 0,9 |
| Ne može se ocijeniti | 16,5 | 15,4 | | 10,7 |

¹ Prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju

² Odgovori angiomiolipoma bili su potvrđeni ponovljenim snimanjem. Odgovor je bio definiran kao: smanjenje $\geq 50\%$ u zbroju volumena angiomiolipoma u odnosu na početnu vrijednost, plus odsutnost novog angiomiolipoma veličine $\geq 1,0$ cm u najduljem promjeru, plus bez povećanja u volumenu bubrega $>20\%$ od najniže vrijednosti, plus odsutnost krvarenja stupnja ≥ 2 povezanog s angiomiolipomom.

³ Primarna analiza za dvostruko slijepo razdoblje

⁴ Završna analiza uključuje bolesnike koji su prešli iz placebo skupine; medijan trajanja izloženosti everolimusu bio je 204,1 tjedan

Dosljedni učinci liječenja na stopu odgovora angiomiolipoma bili su uočeni u svim ocijenjenim podskupinama (tj. primjena antiepileptika koji induciraju enzime u odnosu na neprimjenu antiepileptika koji induciraju enzime, spol, dob i rasa) u primarnoj analizi djelotvornosti.

U završnoj analizi, smanjenje volumena angiomiolipoma se poboljšalo s duljim trajanjem liječenja lijekom Votubia. U 12., 96. i 192. tjednu, uočena su smanjenja u volumenu $\geq 30\%$ u 75,0%, 80,6%, odnosno 85,2% liječenih bolesnika. Slično, u istim vremenskim točkama, smanjenja u volumenu $\geq 50\%$ uočena su u 44,2%, 63,3%, odnosno 68,9% liječenih bolesnika.

Medijan vremena do progresije angiomiolipoma bio je 11,4 mjeseci u skupini koja je primala placebo i nije bio postignut u everolimus skupini (HR 0,08; 95% CI: 0,02, 0,37; $p<0,0001$). Progresije su bile uočene u 3,8% bolesnika u skupini koja je primala everolimus u usporedbi s 20,5% u placebo skupini. Procijenjene stope bez progresije nakon 6 mjeseci bile su 98,4% za skupinu koja je primala everolimus i 83,4% za placebo skupinu. U završnoj analizi, medijan vremena do progresije angiomiolipoma nije dosegnut. Progresija angiomiolipoma uočena je u 14,3% bolesnika. Procijenjene stope bez progresije angiomiolipoma u 24. mjesecu i 48. mjesecu bile su 91,6%, odnosno 83,1%.

U primarnoj analizi, zabilježene su stope odgovora kožnih lezija od 26,0% (95% CI: 16,6, 37,2) za skupinu koja je primala lijek Votubia i 0% (95% CI: 0,0, 9,5) za placebo skupinu ($p=0,0002$). U završnoj analizi, stopa odgovora kožnih lezija se povećala na 68,2% (95% CI: 58,5, 76,9), uz jednog bolesnika koji je prijavio potpuni klinički odgovor kožnih lezija te niti jednog bolesnika koji je doživio progresiju bolesti kao najbolji odgovor.

U eksploratornoj analizi bolesnika s KTS-om s angiomiolipomom koji su također imali SEGA-u, stopa odgovora SEGA-e (udio bolesnika sa smanjenjem $\geq 50\%$ od početne vrijednosti u ciljanim volumenima lezije u odsutnosti progresije) bila je 10,3% u everolimus skupini u primarnoj analizi (u odnosu na odsustvo odgovora prijavljeno u 13 bolesnika sa SEGA lezijama na početku koji su randomizirani na placebo) te se povećala na 48,0% u završnoj analizi.

Post-hoc analiza podskupine u ispitivanju EXIST-2 (ispitivanje CRAD001M2302) provedena u vrijeme primarne analize pokazala je da je stopa odgovora angiomiolipoma smanjena ispod praga od 5 ng/ml (Tablica 5).

Tablica 5 EXIST-2 - Stopa odgovora angiomiolipoma prema vremenski prosječenoj kategoriji C_{min}, u primarnoj analizi

| Prosječna C _{min} kategorija u zadanim vremenima | Broj bolesnika | Stopa odgovora | 95%-tini interval pouzdanosti |
|---|----------------|----------------|----------------------------------|
| ≤5 ng/ml | 20 | 0,300 | 0,099, 0,501 |
| >5 ng/ml | 42 | 0,524 | 0,373, 0,675 |
| Razlika ¹ | | -0,224 | -0,475, 0,027 |

¹ Razlika je „≤5 ng/ml“ minus „>5 ng/ml“

SEGA povezana s KTS-om

Ispitivanje faze III u bolesnika oboljelih od SEGA-e

EXIST-1 (ispitivanje CRAD001M2301), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III u kojem se ispitivala Votubia u usporedbi s placebom, provedeno je u bolesnika oboljelih od SEGA-e, bez obzira na dob. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje ili lijeka Votubia ili odgovarajućeg placeboa. Za uključenje je bila potrebna prisutnost barem jedne SEGA lezije od ≥1,0 cm u najduljem promjeru zabilježene MR-om (na temelju lokalne radiološke procjene). Uz navedeno, za uključenje su bili potrebni i uzastopni radiološki dokaz rasta SEGA-e, prisutnost nove SEGA lezije od ≥1 cm u najduljem promjeru te ili novi ili pogoršanje postojećeg hidrocefalusa.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je stopa odgovora SEGA-e prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju. Analiza je bila stratificirana prema primjeni antiepileptika koji induciraju enzime pri randomizaciji (da/ne).

Ključne mjere sekundarnog ishoda uključivale su, prema redu važnosti, absolutnu promjenu u učestalosti ukupnih događaja napadaja po 24-satnom EKG-u od početnih vrijednosti do 24. tjedna, vrijeme do progresije SEGA-e i stopu odgovora kožnih lezija.

Ukupno je 117 bolesnika bilo randomizirano, 78 na primanje lijeka Votubia i 39 na primanje placeboa. Dvije terapijske skupine bile su općenito dobro uravnotežene s obzirom na demografske značajke i početne značajke bolesti te prijašnje terapije za liječenje SEGA-e. U ukupnoj populaciji, 57,3% bolesnika bilo je muškog spola, a 93,2% bijele rase. Medijan dobi u ukupnoj populaciji bio je 9,5 godina (raspon za skupinu koja je primala lijek Votubia: 1,0 do 23,9; raspon za placebo skupinu: 0,8 do 26,6); 69,2% bolesnika imalo je 3 do <18 godina, a 17,1% imalo je <3 godine pri uključenju.

Od uključenih bolesnika, 79,5% imalo je bilateralne SEGA-e, 42,7% imalo je ≥2 ciljane SEGA lezije, 25,6% imalo je inferioran rast, u 9,4% bilo je dokaza postojanja dubinske parenhimalne invazije, u 6,8% bilo je radioloških dokaza postojanja hidrocefalusa, a 6,8% prethodno je imalo operaciju povezanu s liječenjem SEGA-e. 94,0% imalo je kožne lezije pri određivanju početnih vrijednosti, a 37,6% imalo je ciljane lezije angiomiolipoma bubrega (barem jedan angiomiolipom od ≥1 cm u najduljem promjeru).

Medijan trajanja slijepog ispitivanog liječenja bio je 9,6 mjeseci (raspon: 5,5 do 18,1) za bolesnike koji su primali lijek Votubia te 8,3 mjeseca (raspon: 3,2 do 18,3) za bolesnike koji su primali placebo.

Rezultati su pokazali da je Votubia superiorna u odnosu na placebo kada je riječ o mjeri primarnog ishoda najboljeg ukupnog odgovora SEGA-e ($p<0,0001$). Stopa odgovora bile su 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) za skupinu koja je primala lijek Votubia, u usporedbi s 0% (95% CI: 0,0, 9,0) za skupinu koja je primala placebo (Tablica 6). Nadalje, kod svih 8 bolesnika u skupini koja je primala lijek Votubia koji su imali radiološki dokaz prisutnosti hidrocefalusa pri određivanju početnih vrijednosti došlo je do smanjenja u volumenu moždanih klijetki.

Bolesnici koji su u početku primali placebo smjeli su prijeći na everolimus u vrijeme progresije SEGA-e te nakon što je potvrđeno da je liječenje everolimusom superiorno u odnosu na liječenje placebom. Svi bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu everolimusa bili su praćeni do prekida uzimanja lijeka ili dovršetka ispitivanja. U vrijeme završne analize, medijan trajanja izloženosti među svim takvim bolesnicima bio je 204,9 tjedana (raspon: 8,1 do 253,7). Najbolja ukupna stopa odgovora SEGA-e povećala se na 57,7% (95% CI: 47,9, 67,0) na završnoj analizi.

Nijedan bolesnik nije trebao kiruršku intervenciju zbog SEGA-e tijekom cjelokupnog trajanja ovog ispitivanja.

Tablica 6 EXIST-1 – odgovor SEGA-e

| | Primarna analiza ³ | | | Završna analiza ⁴ |
|---|-------------------------------|----------|--------------|------------------------------|
| | Votubia | Placebo | p-vrijednost | Votubia |
| | N=78 | N=39 | | N=111 |
| Stopa odgovora SEGA-e ^{1,2} - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95% CI | 24,2, 46,2 | 0,0, 9,0 | | 47,9, 67,0 |
| Najbolji ukupni odgovor SEGA-e - (%) | | | | |
| Odgovor | 34,6 | 0 | | 57,7 |
| Stabilna bolest | 62,8 | 92,3 | | 39,6 |
| Progresija | 0 | 7,7 | | 0 |
| Ne može se ocijeniti | 2,6 | 0 | | 2,7 |

¹ prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju

² odgovori SEGA-e potvrđeni su ponovljenim snimanjem. Odgovor je bio definiran kao: smanjenje od $\geq 50\%$ u ukupnom volumenu SEGA-e u odnosu na početne vrijednosti, plus izostanak jasnog pogoršanja neciljanih lezija SEGA-e, plus odsutnost nove SEGA-e ≥ 1 cm u najduljem promjeru, plus izostanak novog ili pogoršanja postojećeg hidrocefalusa

³ Primarna analiza za dvostruko slijepo razdoblje

⁴ Završna analiza uključuje bolesnike koji su prešli iz placebo skupine; medijan trajanja izloženosti everolimusu bio je 204,9 tjedana

Dosljedni učinci liječenja primjećeni su u svim ocijenjenim podskupinama (tj. primjena antiepileptika koji induciraju enzime u odnosu na neprimjenu antiepileptika koji induciraju enzime, spol i dob) kod primarne analize.

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja, smanjenje volumena SEGA-e zabilježeno je unutar prvih 12 tjedana liječenja lijekom Votubia: 29,7% (22/74) bolesnika imalo je smanjenja volumena od $\geq 50\%$, a 73,0% (54/74) bolesnika imalo je smanjenja volumena od $\geq 30\%$. Održana smanjenja uočena su u 24. tjednu, 41,9% (31/74) bolesnika imalo je smanjenja od $\geq 50\%$, a 78,4% (58/74) bolesnika imalo je smanjenja volumena SEGA-e od $\geq 30\%$.

U populaciji koja je u ispitivanju bila liječena everolimusom (N=111), što uključuje i bolesnike koji su prešli iz placebo skupine, odgovor tumora, koji je počeo već nakon 12 tjedana, na everolimu, održao se u kasnijim vremenskim točkama. Udio bolesnika koji su postigli smanjenja volumena SEGA-e od najmanje 50% bio je 45,9% (45/98) odnosno 62,1% (41/66) 96 odnosno 192 tjedna nakon početka liječenja everolimusom. Slično tome, udio bolesnika koji su postigli smanjenja volumena SEGA-e od najmanje 30% bio je 71,4% (70/98) odnosno 77,3% (51/66) 96 odnosno 192 tjedna nakon početka liječenja everolimusom.

Analiza prve ključne mjere sekundarnog ishoda, promjene u učestalosti napadaja, nije dala definitivne rezultate; stoga, usprkos uočenim pozitivnim rezultatima za iduće dvije mjere sekundarnog ishoda (vrijeme do progresije SEGA-e i stopa odgovora kožnih lezija), nije bilo moguće te rezultate proglašiti statistički značajnima.

Medijan vremena do progresije SEGA-e na temelju centralnog radiološkog očitanja nije bio postignut ni u jednoj terapijskoj skupini. Progresije su uočene samo u skupini koja je primala placebo (15,4%; p=0,0002). Procijenjene stope bez progresije nakon 6 mjeseci bile su 100% za skupinu koja je primala lijek Votubia i 85,7% za skupinu koja je primala placebo. Dugoročno praćenje bolesnika kojima je randomizacijom dodijeljen everolimus i onih kojima je dodijeljen placebo koji su nakon toga prešli na everolimus pokazalo je dugotrajne odgovore.

U vrijeme primarne analize Votubia je pokazala klinički značajna poboljšanja u odgovoru kožnih lezija (p=0,0004), sa stopama odgovora od 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) za skupinu koja je primala lijek Votubia i 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) za skupinu koja je primala placebo. Kod završne analize stopa odgovora kožnih lezija povećala se na 58,1% (95% CI: 48,1, 67,7).

Ispitivanje faze II u bolesnika oboljelih od SEGA-e

U svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka Votubia u oboljelih od SEGA-e, provedeno je prospektivno otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom (ispitivanje CRAD001C2485). Radiološki dokaz uzastopnog rasta SEGA-e je bio potreban za uključivanje u ispitivanje.

Promjena volumena SEGA-e postignuta tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju, je bio primarni ishod djelotvornosti. Nakon početne terapijske faze bolesnike se moglo uključiti u nastavak ispitivanja, tijekom kojega je volumen SEGA-e kontroliran svakih 6 mjeseci.

Lijekom Votubia je liječeno ukupno 28 bolesnika: medijan dobi je bio 11 godina (raspon 3 do 34), od kojih je 61% bilo muškoga spola, a 86% bijele rase. Trinaest bolesnika (46%) imalo je sekundarnu, veličinom manju SEGA-u, koja je u 12 bolesnika bila smještena u kontralateralnoj moždanoj klijetki.

Nakon 6 mjeseci liječenja, volumen primarne SEGA-e bio je manji od početnog ($p<0,001$ [vidjeti Tablicu 7.]). Ni u jednog bolesnika nisu se razvile nove lezije niti je došlo do pogoršanja postojećeg hidrocefalusa ili porasta intrakranijalnoga tlaka, te nije bilo nužno učiniti kiruršku resekciju niti uvesti drugu terapiju SEGA-e.

Tablica 7 Promjena primarnoga volumena SEGA-e kroz vrijeme

| SEGA volumen (cm ³) | Neovisno centralno očitanje | | | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Početno n=28 | 6. mjesec n=27 | 12. mjesec n=26 | 24. mjesec n=24 | 36. mjesec n=23 | 48. mjesec n=24 | 60. mjesec n=23 |
| Primarni volumen tumora | | | | | | | |
| Srednja vrijednost (standardno odstupanje) | 2,45 (2,813) | 1,33 (1,497) | 1,26 (1,526) | 1,19 (1,042) | 1,26 (1,298) | 1,16 (0,961) | 1,24 (0,959) |
| Medijan | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Raspon | 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 |
| Smanjenje od početne vrijednosti | | | | | | | |
| Srednja vrijednost (standardno odstupanje) | 1,19 (1,433) | 1,07 (1,276) | 1,25 (1,994) | 1,41 (1,814) | 1,43 (2,267) | 1,43 (2,230) | 1,44 |
| Medijan | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,83 | 0,50 |
| Raspon | 0,06 - 6,25 | 0,02 - 6,05 | -0,55 - 9,60 | 0,15 - 7,71 | 0,00 - 10,96 | -0,74 - 9,84 | |
| Postotak smanjenja od početne vrijednosti, 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) | |
| Bez promjene | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | |
| Porast | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) | |

Robustnost i dosljednost primarne analize bili su potkrijepljeni:

- promjenom u primarnom volumenu SEGA-e prema procjeni lokalnog ispitiča (p<0,001), pri čemu je u 75,0% bolesnika došlo do smanjenja ≥30%, a u 39,3% bolesnika došlo je do smanjenja ≥50%
- promjenom u ukupnom volumenu SEGA-e prema neovisnom centralnom očitanju (p<0,001) ili prema procjeni lokalnog ispitiča (p<0,001).

Jedan je bolesnik udovoljio unaprijed specificiranim kriterijima prosudbe uspješnosti liječenja (smanjenje volumena SEGA-e za >75%) te je privremeno prekinuto liječenje u okviru ispitičanja; no kako je pri sljedećoj procjeni nakon 4,5 mjeseci ponovno uočen rast tumača, liječenje je nastavljeno.

Dugoročno praćenje do medijana trajanja od 67,8 mjeseci (raspon: 4,7 do 83,2) pokazalo je održanu djelotvornost.

Ostala ispitivanja

Stomatitis je najčešće prijavljena nuspojava u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U ispitivanju s jednom skupinom ispitanika, provedenom nakon stavljanja lijeka u promet u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke (N=92), topikalno liječenje bezalkoholnom oralnom otopinom deksametazona 0,5 mg/5 ml primijenjeno je kao otopina za ispiranje usta (4 puta dnevno tijekom prvih 8 tjedana liječenja) bolesnicama u vrijeme započinjanja liječenja Afinitorom (everolimus, 10 mg/dan) uz eksemestan (25 mg/dan), radi smanjenja incidencije i težine stomatitisa. Incidencija stomatitisa stupnja ≥ 2 u 8. tjednu bila je 2,4% (n=2/85 ocjenjivih bolesnika), što je bilo manje nego kod povijesnih podataka. Incidencija stomatitisa stupnja 1 bila je 18,8% (n=16/85), a nije bio prijavljen nijedan slučaj stomatitisa stupnja 3 ili 4. Ukupni sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je u skladu s profilom everolimusa za onkološke bolesnike i bolesnike s KTS-om, uz iznimku blago povećane učestalosti oralne kandidijaze koja je bila zabilježena u 2,2% (n=2/92) bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Votubia u svim podskupinama pedijatrijske populacije u angiolihipomu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Votubia u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u refraktornoj epilepsiji povezanoj s KTS-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vršne koncentracije (C_{max}) everolimusa dosežu se u medijanu vremena od jednog sata nakon primjene dnevne doze od 5 i 10 mg everolimusa, uzete natašte ili uz lagani bezmasni obrok. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran primjenjenoj dozi. Everolimus je supstrat i umjereni inhibitor PgP-a.

Učinak hrane

U zdravih ispitanika, obroci s visokim sadržajem masti smanjili su sistemsku izloženost Votubia tabletama od 10 mg (mjerenu putem AUC-a) za 22%, a vršnu koncentraciju u krvi C_{max} za 54%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 32%, a C_{max} za 42%.

U zdravih ispitanika koji su uzimali jednokratnu dozu od 9 mg (3 x 3 mg) Votubia tableta za oralnu suspenziju u obliku suspenzije, obroci s visokim sadržajem masti smanjili su AUC za 11,7%, a vršnu koncentraciju u krvi C_{max} za 59,8%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 29,5%, a C_{max} za 50,2%.

Međutim, 24 sata nakon primjene bilo kojeg farmaceutskog oblika hrana nije imala nikakvoga vidljivoga učinka na profil koncentracije u ovisnosti o vremenu u fazi nakon apsorpcije lijeka.

Relativna bioraspoloživost/bioekvalencija

U ispitivanju relativne bioraspoloživosti, $AUC_{0-\infty}$ tableta everolimusa 5 x 1 mg primijenjenih kao suspenzija u vodi bio je ekvivalentan onome tableta everolimusa 5 x 1 mg primijenjenih kao cjelovite tablete, a C_{max} tableta everolimusa 5 x 1 mg u suspenziji bio je 72% onoga cjelovitih tableta everolimusa 5 x 1 mg.

U ispitivanju bioekvalencije, $AUC_{0-\infty}$ tableta za oralnu suspenziju od 5 mg primijenjenih kao suspenzija u vodi bio je ekvivalentan cjelovitim tabletama everolimusa 5 x 1 mg, a C_{max} tableta za oralnu suspenziju od 5 mg bio je 64% onoga za cjelovite tablete everolimusa 5 x 1 mg.

Distribucija

Omjer koncentracija everolimusa u krvi i plazmi, koji je u rasponu doza od 5 do 5000 ng/ml ovisan o dozi, iznosi 17% do 73%. U bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekom Votubia u dozi od 10 mg/dan, približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi bilo je ograničeno na plazmu. I u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, postotak vezanja everolimusa za proteine plazme iznosi 74%. U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, V_d je u prividnom središnjem odjelu iznosio 191 l, a u prividnom perifernom odjelu 517 l.

Neklinička ispitivanja na štakorima ukazuju:

- na brzu apsorpciju everolimusa u mozgu nakon čega slijedi spori efluks
- da radioaktivni metaboliti [^3H]everolimusa značajno ne prelaze krvno-moždanu barijeru
- na prodiranje everolimusa u mozak ovisno o dozi, što je sukladno pretpostavci o zasićenju efluks pumpe prisutne u endotelijalnim stanicama moždanih kapilara
- da istodobna primjena PgP inhibitora ciklosporina pojačava izloženost everolimusu u moždanoj kori, što se podudara s inhibicijom PgP-a na krvno-moždanoj barijeri.

Nema kliničkih podataka o distribuciji everolimusa u ljudskom mozgu. Neklinička ispitivanja na štakorima pokazala su distribuciju u mozgu nakon primjene i intravenskim i peroralnim putem.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP-a. Nakon peroralne primjene lijeka, glavnu cirkulirajuću komponentu u krvi ljudi predstavlja everolimus. U ljudskoj je krvi nađeno 6 glavnih metabolita everolimusa, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste stereokonfiguracije, te fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti nađeni su i u životinjskih vrsta korištenih u ispitivanjima toksičnosti, a pokazali su se približno 100 puta manje aktivnima od samoga everolimusa. Stoga se smatra da je veći dio ukupne farmakološke aktivnosti lijeka pripisiv everolimusu.

Eliminacija

Nakon primjene dnevne doze od 10 mg, u bolesnika sa uznapredovalim solidnim tumorima srednja vrijednost CL/F everolimusa iznosila je 24,5 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije everolimusa iznosi približno 30 sati.

U bolesnika oboljelih od raka nisu provedena posebna ispitivanja eliminacije, no postoje podaci iz ispitivanja provedenih na transplantiranim bolesnicima. Nakon primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog everolimusa i ciklosporina, 80% radioaktivnosti izmjereno je u stolici, a 5% je bilo izlučeno u mokraći. Ni u mokraći ni u stolici nije nađena ishodišna tvar.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Nakon primjene everolimusa u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima $\text{AUC}_{0-\tau}$ u stanju dinamičke ravnoteže bio je razmjeran dozi u rasponu dnevnih doza od 5 do 10 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 2 tjedna. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{\max} je razmjeran dozi. T_{\max} se postiže 1 do 2 sata nakon primjene. Između $\text{AUC}_{0-\tau}$ i najniže koncentracije lijeka u plazmi, zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže neposredno prije primjene, ustanovljena je značajna korelacija.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost primjene, podnošljivost i farmakokinetika lijeka Votubia ocjenjivane su u dva ispitivanja jednokratne peroralne doze tableta Votubia provedena u 8 odnosno 34 odrasla ispitanika s oštećenom funkcijom jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosječni AUC everolimusa u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) bio je dvostruko veći od AUC-a uočenoga u 8 ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju provedenom u 34 ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u usporedbi s normalnim ispitanicima, došlo je do povećanja od 1,6, 3,3 odnosno 3,6 puta u izloženosti (tj. $AUC_{0-\infty}$) u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B), odnosno teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre.

Simulacije farmakokinetike višestrukih doza podupiru preporuke o doziranju u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre na temelju njihovog Child-Pugh statusa.

Na temelju rezultata ovih dvaju ispitivanja, za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U analizi populacijske farmakokinetike u 170 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, nije zabilježen značajni utjecaj klirensa kreatinina (25-178 ml/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje bubrega nakon presađivanja (raspon klirensa kreatinina 11-107 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku everolimusa u bolesnika s presatkom.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika oboljelih od SEGA-e, C_{\min} everolimusa bio je otprilike proporcionalan dozi unutar raspona doze od $1,35 \text{ mg/m}^2$ do $14,4 \text{ mg/m}^2$.

U bolesnika oboljelih od SEGA-e, geometrijske srednje vrijednosti C_{\min} normalizirane na dozu u mg/m^2 u bolesnika mlađih od 10 godina i 10-18 godina bile su niže za 54% odnosno 40% od vrijednosti uočenih kod odraslih osoba ($\text{dob} > 18$ godina), što upućuje na to da je klirens everolimusa veći kod mlađih bolesnika. Ograničeni podaci u bolesnika mlađih od 3 godine ($n=13$) ukazuju da je klirens normaliziran na površinu tijela (PT) oko 2 puta viši u bolesnika s niskim PT-om (PT od $0,556 \text{ m}^2$) nego u odraslih. Stoga se pretpostavlja da se stanje dinamičke ravnoteže može postići ranije u bolesnika mlađih od 3 godine (vidjeti dio 4.2 za preporuke za doziranje).

Farmakokinetika everolimusa nije ispitivana u bolesnika mlađih od 1 godine. Zabilježeno je, međutim, da je CYP3A4 aktivnost smanjena pri rođenju te da raste tijekom prve godine života, što može utjecati na klirens u toj populaciji bolesnika.

Analiza populacijske farmakokinetike koja obuhvaća 111 bolesnika sa SEGA-om u rasponu od 1,0 do 27,4 godine (uključujući 18 bolesnika u dobi od 1 godine do manje od 3 godine s PT-om $0,42 \text{ m}^2$ do $0,74 \text{ m}^2$) pokazala je da je klirens normaliziran na PT općenito viši u mlađih bolesnika. Simulacije modela populacijske farmakokinetike pokazale su da bi početna doza od 7 mg/m^2 bila neophodna za postizanje C_{\min} unutar raspona od 5 do 15 ng/ml u bolesnika mlađih od 3 godine. Stoga se viša početna doza od 7 mg/m^2 preporučuje za bolesnike u dobi od 1 godine do manje od 3 godine sa SEGA-om (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Procjena populacijske farmakokinetike u bolesnika oboljelih od raka nije pokazala značajan utjecaj dobi (27-85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etnička pripadnost

Oralni klirens (CL/F) je sličan u Japanaca i bijelaca oboljelih od raka, uz sličnu funkciju jetre. Oralni klirens u crnaca s presatkom (CL/F) je u prosjeku 20% viši na temelju analize populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti everolimusa bio je ispitivan u miševa, štakora, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Najčešći ciljni organi su bili muški i ženski reproduktivni sustav (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimusu i atrofija uterusa) u nekoliko vrsta; pluća (povećani broj alveolarnih makrofaga) u štakora i miševa; gušterača (degranulacija i vakuolizacija egzokrinih stanica u majmuna odnosno u patuljastih svinja te degeneracija stanica otočića u majmuna) te oči samo u štakora (zamućenje prednje linije leće). Manje promjene bubrega zabilježene su u štakora (egzacerbacija lipofuscina vezanog uz dob u epitelu tubula, povećanje hidronefroze) i miševa (egzacerbacija postojećih lezija). Nije bilo znakova bubrežne toksičnosti u majmuna ili patuljastih svinja.

Čini se da everolimus spontano dovodi do egzacerbacije postojećih bolesti (kronični miokarditis u štakora, infekcije plazme i srca coxsackie-virusom u majmuna, infestacija kokcidijom probavnog sustava u patuljastih svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ovi nalazi su općenito zabilježeni pri razinama sistemskog izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad nje, uz izuzetak nalaza u štakora koji se pojavio ispod razine terapijske izloženosti zbog visoke distribucije u tkivima.

U ispitivanjima učinaka lijeka na plodnost mužjaka štakora, morfologija testisa bila je promijenjena pri primjeni doza od 0,5 mg/kg i višim, a do smanjenja motiliteta spermija, broja glavica spermija i razine testosterona u plazmi došlo je pri primjeni doze od 5 mg/kg, koje se nalaze u terapijskom rasponu izloženosti, te koje su izazvale smanjenje plodnosti mužjaka. Nađeni su dokazi da su opisane promjene reverzibilne.

U ispitivanjima reprodukcije provedenim na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost ženki. Međutim, peroralne doze everolimusa u ženki štakora pri dozi od $\geq 0,1$ mg/kg (otprilike 4% AUC_{0-24h}) u bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) rezultirale su povećanjem u gubitku ploda prije implantacije.

Everolimus je prošao placentarnu barijeru i bio je toksičan za plod. U štakora izloženih sistemskim dozama nižim od terapijskih, everolimus se pokazao embrio/fetotoksičnim. Ovo se očitovalo smrtnošću i smanjenjem težine ploda. Pri primjeni doza od 0,3 i 0,9 mg/kg porasla je incidencija skeletnih varijacija i malformacija (npr. rascjepa prsne kosti). U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom učestalosti kasnih resorpcija zametka.

U ispitivanjima toksičnosti provedenim na mladim štakorima, sistemska toksičnost očitovala se usporenim dobivanjem na težini, smanjenjem unosa hrane i odgođenim postignućem nekih razvojnih obilježja, uz potpun ili djelomičan oporavak nakon obustavljanja tretmana. Uz mogući izuzetak promjena na leći, specifično uočenih u štakora (čija se mladunčad doimala podložnjom ovoj promjeni), razlika u osjetljivosti mladunčadi na tretman everolimusom u odnosu na odrasle životinje nije bilo. Ispitivanja toksičnosti na mladunčadi majmuna nisu otkrila nikakve značajne toksične učinke.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvatila sve značajne ishode genotoksičnosti nisu pokazala klastogenu, odnosno mutagenu aktivnost lijeka. Primjena everolimusa u trajanju do 2 godine, nije pokazala onkogeni potencijal u miševa odnosno štakora čak ni u najvišim dozama koje odgovaraju dozi 4,3 odnosno 0,2 puta višoj od procijenjene kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

butilhidroksitoluen (E321)
magnezijev stearat
laktoza hidrat
hipromeloza
krospovidon tipa A
laktoza, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/poliamid/aluminij/PVC perforirani blister s jediničnim dozama koji sadrži 10 x 1 tabletu.

Votubia 2,5 mg tablete

Pakiranja sadrže 10 x 1, 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu.

Votubia 5 mg tablete

Pakiranja sadrže 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu.

Votubia 10 mg tablete

Pakiranja sadrže 10 x 1, 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nije poznato do koje se mjere everolimus apsorbira putem topikalnog izlaganja. Njegovateljima se stoga savjetuje da izbjegavaju kontakt sa suspenzijom lijeka. Ruke treba temeljito oprati prije i nakon pripreme suspenzije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Votubia 2,5 mg tablete

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tablete

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tablete

EU/1/11/710/006-008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. rujna 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju
Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju
Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju
Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 0,98 mg laktoze.

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1,96 mg laktoze.

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 3 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2,94 mg laktoze.

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 4,90 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju

Bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete promjera približno 7,1 mm, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „D1“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju

Bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete promjera približno 9,1 mm, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „D2“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju

Bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete promjera približno 10,1 mm, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „D3“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju

Bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete promjera približno 12,1 mm, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „D5“ na jednoj te oznakom „NVR“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Refraktorni napadaji povezani s kompleksom tuberozne skleroze (KTS)

Votubia je indicirana kao pomoćna terapija za bolesnike u dobi od 2 i više godina čiji su refraktorni parcijalni napadaji, sa ili bez sekundarne generalizacije, povezani s KTS-om.

Subependimalni astrocitom orijaških stanica (SEGA) povezan s KTS-om

Votubia je indicirana za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa subependimalnim astrocitomom orijaških stanica (engl. *subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA) povezanim s KTS-om, u kojih je nužna terapijska intervencija, a nisu podobni za kirurški zahvat.

Dokazi se temelje na analizi promjene volumena SEGA-e. Dodatna klinička korist, poput poboljšanja simptoma povezanih s bolešću, nije dokazana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Votubia mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s KTS-om i praćenju terapijskih učinaka lijeka.

Doziranje

Postizanje optimalnoga terapijskoga učinka može zahtijevati pomno titriranje doze. Visine doza koje bolesnici podnose, i koje su učinkovite, variraju između bolesnika. Istodobno liječenje antiepilepticima može utjecati na metabolizam everolimusa i pridonijeti ovoj varijabilnosti (vidjeti dio 4.5).

Doza se određuje pojedinačno na temelju površine tijela (PT) korištenjem Dubois formule, pri čemu se tjelesna težina (T) izražava u kilogramima, a visina (V) u centimetrima:

$$PT = (T^{0,425} \times V^{0,725}) \times 0,007184$$

Početna doza i ciljane najniže koncentracije kod SEGA-e povezane s KTS-om

Preporučena početna doza lijeka Votubia za liječenje bolesnika sa SEGA-om je $4,5 \text{ mg/m}^2$. Viša početna doza od 7 mg/m^2 preporučena je za bolesnike u dobi od 1 godine do manje od 3 godine na temelju farmakokinetičkih simulacija (vidjeti dio 5.2). Različite jačine Votubia tableta za oralnu suspenziju mogu se kombinirati da se postigne željena doza.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika sa SEGA-om su usklađene s onima za odraslu populaciju sa SEGA-om, osim za bolesnike u rasponu dobi od 1 godine do manje od 3 godine te u onih s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i dio 5.2).

Početna doza i ciljane najniže koncentracije kod KTS-a s refraktornim napadajima

Preporučena početna doza lijeka Votubia za liječenje bolesnika s napadajima prikazana je u Tablici 1. Različite jačine Votubia tableta za oralnu suspenziju mogu se kombinirati da bi se postigla željena doza.

Tablica 1 Početna doza lijeka Votubia za bolesnike s KTS-om i refraktornim napadajima

| Dob | Početna doza bez istodobne primjene induktora CYP3A4/PgP-a | Početna doza uz istodobnu primjenu induktora CYP3A4/PgP-a |
|-----------|---|--|
| <6 godina | 6 mg/m ² | 9 mg/m ² |
| ≥6 godina | 5 mg/m ² | 8 mg/m ² |

Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih bolesnika s napadajima u skladu su s onima za odraslu populaciju, osim za bolesnike u dobi od 2 godine do manje od 6 godina (vidjeti Tablicu 1 iznad), te za one s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i dio 5.2).

Praćenje doze

Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon početka liječenja. Dozu je potrebno titrirati tako da se postignu najniže koncentracije od 5 do 15 ng/ml. Dozu je moguće povećati kako bi se postigla viša vrijednost najniže koncentracije unutar ciljanog raspona te tako postigla optimalna djelotvornost, ovisno o podnošljivosti lijeka.

Titriranje doze

Dozu za pojedinog bolesnika potrebno je titrirati povećavanjem doze za po 1 do 4 mg kako bi se postigla ciljana najniža koncentracija za optimalan klinički odgovor. Prilikom planiranja titriranja doze, potrebno je uzeti u obzir djelotvornost, sigurnost primjene, istodobno primjenjivanu terapiju i trenutnu najnižu koncentraciju. Titriranje doze za pojedinog bolesnika može se temeljiti na jednostavnom omjeru:

$$\text{Nova doza everolimusa} = \text{sadašnja doza} \times (\text{ciljana koncentracija} / \text{sadašnja koncentracija})$$

Na primjer, bolesnikova sadašnja doza temeljena na PT-u je 4 mg s koncentracijom u stanju dinamičke ravnoteže od 4 ng/ml. Da bi se postigla ciljana koncentracija iznad donje granice C_{min} od 5 ng/ml, npr. 8 ng/ml, nova doza everolimusa bila bi 8 mg (povećanje od 4 mg u odnosu na sadašnju dnevnu dozu).

Dugoročno praćenje

Za bolesnike s KTS-om koji imaju SEGA-u, volumen SEGA-e se treba procijeniti otprilike 3 mjeseca nakon početka liječenja lijekom Votubia, te nakon toga prilagoditi dozu lijeka uvezši u obzir promjenu volumena SEGA-e, pripadajuće najniže koncentracije lijeka u krvi i podnošljivost lijeka.

Za bolesnike s KTS-om koji imaju SEGA-u i bolesnike s KTS-om i refraktornim napadajima, nakon što se postigne stabilna doza, potrebno je za vrijeme trajanja liječenja pratiti najniže koncentracije lijeka svakih 3 do 6 mjeseci u bolesnika s promjenjivim PT-om ili svakih 6 do 12 mjeseci u bolesnika sa stabilnim PT-om.

Liječenje treba nastaviti dok god se uočava klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već treba uzeti uobičajeno propisanu sljedeću dozu.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Zbrinjavanje teških i/ili nepodnošljivih suspektnih nuspojava moglo bi zahtijevati smanjenje doze i/ili privremeni prekid terapije lijekom Votubia. Za nuspojave stupnja 1, prilagođavanje doze obično nije potrebno. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučuje se doza koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Za smanjenja doze niža od najniže dostupne jačine, potrebno je razmotriti alternativno dnevno doziranje.

U Tablici 2 sažete su preporuke za prilagođavanje doze kod specifičnih nuspojava (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 2 Preporuke za prilagođavanje doze lijeka Votubia

| Nuspojava | Težina ¹ | Prilagođavanje doze lijeka Votubia |
|---|---------------------|--|
| Neinfektivni pneumonitis | Stupanj 2 | Razmotriti prekid terapije dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Prekinuti liječenje ako nema oporavka u roku od 4 tjedna. |
| | Stupanj 3 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia dok simptomi ne dođu do stupnja ≤ 1 . Razmotriti ponovno započinjanje primjene lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid terapije. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Stomatitis | Stupanj 2 | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. Ako se vrati stomatitis stupnja 2, prekinuti primjenu do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 3 | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Druge nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje) | Stupanj 2 | Ako je toksičnost podnošljiva, nije potrebno prilagođavanje doze. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primjenu do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost stupnja 2, prekinuti primjenu lijeka Votubia do oporavka do stupnja ≤ 1 . Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 3 | Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤ 1 . Razmotriti ponovno započinjanje primjene lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid terapije. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |
| Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija) | Stupanj 2 | Nije potrebno prilagođavanje doze. |
| | Stupanj 3 | Privremeni prekid primjene. Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |

| | | |
|-----------------------|---|---|
| Trombocitopenija | Stupanj 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$) | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. |
| | Stupanj 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$) | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| Neutropenija | Stupanj 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) | Nije potrebno prilagođavanje doze. |
| | Stupanj 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$) | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u istoj dozi. |
| | Stupanj 4 ($<0,5 \times 10^9/l$) | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| Febrilna neutropenija | Stupanj 3 | Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i povlačenja vrućice. Ponovno započeti primjenu lijeka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primjenjivane dnevne doze. |
| | Stupanj 4 | Prekinuti primjenu lijeka Votubia. |

¹ Stupnjevi se temelje na Zajedničkoj terminologiji za nuspojave (CTCAE) v3.0 Nacionalnog instituta za rak (NCI)

Praćenje koncentracije lijeka tijekom terapije

Potrebno je praćenje terapijskih koncentracija everolimusa u krvi korištenjem neke od validiranih metoda. Najniže koncentracije lijeka u krvi potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon davanja početne doze, nakon svake promjene visine doze ili farmaceutskog oblika, nakon uvođenja ili promjene istodobno primjenjivanih CYP3A4 inhibitora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5) ili nakon bilo koje promjene u stanju jetre (Child-Pugh) (vidjeti dio „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i dio 5.2). Najniže koncentracije lijeka u krvi potrebno je odrediti 2 do 4 tjedna nakon uvođenja ili promjene istodobno primjenjivanih CYP3A4 induktora (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5), jer se mora uzeti u obzir vrijeme prirodne razgradnje induciranih enzima. Kad je to moguće, tijekom liječenja potrebno je koristiti iste testove i laboratorij za praćenje terapijskih učinaka lijeka.

Prelazak s jednog farmaceutskog oblika na drugi

Votubia je dostupna u dva farmaceutska oblika: tablete i tablete za oralnu suspenziju. Votubia tablete i Votubia tablete za oralnu suspenziju **ne smiju** se međusobno zamjenjivati. Ova dva farmaceutska oblika ne smiju se kombinirati da bi se postigla željena doza. Isti farmaceutski oblik mora se dosljedno uzimati, kako je primjereno indikaciji za koju se primjenjuje.

Pri prelasku s jednog farmaceutskog oblika na drugi, dozu je potrebno prilagoditi na najbližu jačinu u miligramima novog farmaceutskog oblika te odrediti najnižu koncentraciju everolimusa najmanje 1 tjedan kasnije (vidjeti dio „Praćenje koncentracije lijek tijekom terapije“ gore u tekstu).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici mlađi od 18 godina:

Votubia se ne preporučuje za bolesnike mlađe od 18 godina sa SEGA-om ili refraktornim napadajima i oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici u dobi od 18 godina ili stariji:

- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A): 75% preporučene početne doze izračunate na temelju PT-a (zaokruženo na najbližu jačinu)
- Umjereni oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B): 50% preporučene početne doze izračunate na temelju PT-a (zaokruženo na najbližu jačinu)
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C): Votubia se preporučuje samo ako je željena korist veća od rizika. U tom se slučaju ne smije premašiti 25% doze izračunate na temelju PT-a (zaokruženo na najbližu jačinu).

Najniže koncentracije everolimusa u punoj krvi potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon bilo kakve promjene u statusu jetre (Child-Pugh).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil lijeka Votubia u djece mlađe od godine dana s KTS-om koji imaju SEGA-u nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil lijeka Votubia nisu ustanovljeni u djece mlađe od 2 godine s KTS-om i refraktornim napadajima. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Rezultati kliničkih ispitivanja nisu pokazali utjecaj lijeka Votubia na rast i pubertetski razvoj.

Način primjene

Lijek Votubia je potrebno uzimati peroralno, jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, dosljedno ili uz obrok ili bez obroka (vidjeti dio 5.2).

Votubia tablete za oralnu suspenziju moraju se uzimati samo kao suspenzija i ne smiju se gutati cijele, žvakati ili drobiti. Suspenzija se može pripremiti ili u štrcaljki za usta ili u maloj čaši. Potrebno je pobrinuti se da se uzme cijela doza.

Suspenzija se mora popiti odmah nakon pripreme. Ako se ne popije unutar 30 minuta od pripreme kada se koristi štrcaljka za usta ili unutar 60 minuta kada se koristi mala čaša, suspenziju se mora baciti i mora se pripremiti novu suspenziju (vidjeti dio 6.3). Kao disperzno sredstvo se treba koristiti samo voda.

Za daljnje detalje o rukovanju lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate rapamicina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je učinak specifičan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku bolest pluća) vrlo je učestalo opisivan u oboljelih od uznapredovaloga raka bubrežnih stanica liječenih everolimusem (vidjeti dio 4.8). Neki su slučajevi bili teški i rijetko doveli do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa mora se uzeti u obzir u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, pleuralni izljev, kašalj ili dispneja, te u kojih su odgovarajućim pretragama isključeni infekcija, novotvorine i drugi ne medicinski uzroci. Pri diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa potrebno je isključiti oportunističke infekcije kao što je pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) (vidjeti dio „Infekcije“ niže u tekstu). Bolesnike se mora savjetovati da odmah prijave nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih simptoma.

Bolesnici u kojih se razviju radiološke promjene koje govore u prilog neinfektivnog pneumonitisa, a koji imaju malo simptoma, ili uopće nemaju simptoma, mogu nastaviti liječenje lijekom Votubia bez prilagodbe doze. Ako su simptomi umjereni, mora se razmisliti o prekidu liječenja do poboljšanja simptoma. Možda će biti indicirana primjena kortikosteroida. Votubia se može iznova započeti u dnevnoj dozi približno 50% nižoj od prethodno primjenjivane.

U slučajevima kada su simptomi neinfektivnog pneumonitisa teški mora se prekinuti terapija lijekom Votubia, a primjena kortikosteroida može biti indicirana do prestanka kliničkih simptoma. Ovisno o kliničkom okolostima pojedinog bolesnika, Votubia se može iznova započeti u dnevnoj dozi približno 50% nižoj od prethodno primjenjivane.

U bolesnika koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida za liječenje neinfektivnog pneumonitisa može se razmotriti profilaksa pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP).

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može povećati sklonost bolesnika prema bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim uzročnicima (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije, kao što je aspergiloza, kandidijaza ili pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitis B virusa, opisane su u bolesnika koji su uzimali everolimus. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovele su do sepse [uključujući septički šok], zatajenja disanja ili jetre) i ponekad sa smrtnim ishodom u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika za nastanak infekcije tijekom primjene lijeka Votubia. Već postojeće infekcije potrebno je pravilno liječiti i potpuno izlječiti prije početka liječenja lijekom Votubia. Za vrijeme uzimanja lijeka Votubia, potrebno je biti na oprezu zbog mogućnosti pojave simptoma i znakova infekcije; u slučaju potvrde dijagnoze infekcije, odmah je potrebno započeti odgovarajuće liječenje i razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene lijeka Votubia.

Ako je postavljena dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, liječenje lijekom Votubia potrebno je odmah i trajno prekinuti i u bolesnika provesti odgovarajuće antifungalno liječenje.

U bolesnika koji su primali everolimus prijavljeni su slučajevi pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP se može povezati s istodobnom primjenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Kada je potrebna istodobna primjena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva, potrebno je razmotriti profilaksu za PJP/PCP.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na anafilaksiju, dispneju, crvenilo, bol u prsim ili angioedem (tj. oticanje dišnih puteva ili jezika, s ili bez poremećaja disanja) zabilježene su pri primjeni everolimusa (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, koji uključuje ulceracije u usnoj šupljini i oralni mukozitis, najčešće je zabilježena nuspojava u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dio 4.8). Stomatitis se većinom javlja unutar prvih 8 tjedana liječenja. Ispitivanje s jednom skupinom u postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke liječenih Afinitorom (everolimus) plus eksemestanom ukazalo je na to da bi bezalkoholna oralna otopina kortikosteroida, primijenjena kao otopina za ispiranje usta tijekom prvih 8 tjedana liječenja, mogla smanjiti incidenciju i težinu stomatitisa (vidjeti dio 5.1). Zbrinjavanje stomatitisa stoga može uključivati profilaktičku (u odraslih) i/ili terapijsku primjenu topikalnih pripravaka, kao što je uporaba bezalkoholne oralne otopine kortikosteroida kao otopine za ispiranje usta. Međutim, proizvodi koji sadrže alkohol, vodikov peroksid, jod i deriveate majčine dušice moraju se izbjegavati, jer mogu dovesti do pogoršanja stanja. Preporučuje se praćenje zbog moguće pojave gljivične infekcije te njezino liječenje, osobito u bolesnika koji se liječe steroidnim lijekovima. Antimikotici se ne smiju koristiti, osim ako nije dijagnosticirana gljivična infekcija (vidjeti dio 4.5).

Krvarenje

Ozbiljni slučajevi krvarenja, od kojih su neki imali smrtni ishod, prijavljeni su u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih everolimusom. Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi krvarenja bubrega u osoba s KTS-om.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju lijek Votubia, osobito tijekom istodobne primjene s djelatnim tvarima za koje se zna da utječu na funkciju trombocita ili koje mogu povećati rizik od krvarenja, kao i u bolesnika s poremećajima krvarenja u anamnezi. Zdravstveni djelatnici i bolesnici moraju budno pratiti pojavu znakova i simptoma krvarenja tijekom razdoblja liječenja, osobito ako postoje združeni čimbenici rizika za krvarenje.

Slučajevi zatajenja bubrega

Slučajevi zatajenja bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), od kojih neki sa smrtnim ishodom, su primjećeni u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika se mora pratiti funkciju bubrega osobito ako bolesnici imaju dodatne čimbenike rizika koji bi mogli dodatno oštetiti funkciju bubrega.

Laboratorijski testovi i praćenje

Funkcija bubrega

U bolesnika liječenih lijekom Votubia prijavljeno je povišenje kreatinina u serumu, obično blago, te proteinurija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz uree u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN), proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, prije početka terapije lijekom Votubia i redovito nakon toga.

Glukoza u krvi

U bolesnika koji uzimaju lijek Votubia prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Praćenje glukoze u serumu natašte preporučuje se prije početka terapije lijekom Votubia i redovito nakon toga. Preporučuje se češće praćenje kada se Votubia istodobno primjenjuje s drugim lijekovima koji mogu inducirati hiperglikemiju. Kada je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glukoze u krvi prije nego bolesnik počne uzimati lijek Votubia.

Lipidi u krvi

U bolesnika koji uzimaju lijek Votubia prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Također se preporučuje praćenje kolesterola i triglicerida u krvi prije početka terapije lijekom Votubia i redovito nakon toga, kao i liječenje odgovarajućom terapijom.

Hematološki parametri

Sniženje vrijednosti hemoglobina, broja limfocita, neutrofila i trombocita zabilježeno je u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike prije početka liječenja lijekom Votubia i redovito nakon toga.

Interakcije

Mora se izbjegavati istodobna primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje mnogih lijekova P-glikoproteinom (PgP). Ako se ne može izbjegići istodobna primjena **umjerenog** inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP, potrebno je pomno pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno pratiti najniže koncentracije everolimusa i prilagoditi dozu lijeka Votubia (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje s **potentnim** inhibitorima CYP3A4/PgP-a dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u krvi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istodobno liječenje lijekom Votubia i **potentnim** inhibitorima se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri uzimanju lijeka Votubia u kombinaciji s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom zbog mogućih interakcija među lijekovima. Ako se Votubia uzima s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivati ergot alkaloida ili carbamazepin), bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave opisane u informacijama o lijeku peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Votubia se ne preporučuje za primjenu u bolesnika:

- **u dobi od 18 godina ili starijih sa SEGA-om ili refraktornim napadajima** i istodobnim teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), osim ako je potencijalna korist veća od rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
- **mladih od 18 godina sa SEGA-om ili refraktornim napadajima** i istodobnim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A, B i C) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Cijepljenje

Tijekom liječenja lijekom Votubia mora se izbjegavati primjena živih cijepiva (vidjeti dio 4.5). Za pedijatrijske bolesnike kojima nije potrebno hitno liječenje, savjetuje se dovršetak preporučenog ciklusa cijepljenja živim cijepivima prije početka terapije u skladu s lokalnim smjernicama za liječenje.

Komplikacije pri cijeljenju rane

Odgođeno cijeljenje rane je učinak povezan sa skupinom derivata rapamicina, uključujući lijek Votubia. Potreban je oprez pri primjeni lijeka Votubia neposredno prije i poslije kirurškog zahvata.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim naslijednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Komplikacije terapije zračenjem

Ozbiljne i teške radijacijske reakcije (poput radijacijskog ezofagitisa, radijacijskog pneumonitisa i radijacijske ozljede kože), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljene su kada se everolimus uzima u tijeku, ili kratko nakon terapije zračenjem. Oprez je stoga potreban zbog potenciranja radioterapijske toksičnosti u bolesnika koji uzimaju everolimus u kratkom vremenskom razmaku od terapije zračenjem.

Osim toga, prijavljen je i sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije (engl. *radiation recall syndrome*, RRS) u bolesnika koji uzimaju everolimus, a prethodno su primili terapiju zračenjem. U slučaju RRS-a, potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja everolimusom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Everolimus je supstrat za CYP3A4, te također supstrat i umjereni inhibitor PgP. Prema tome, apsorpcija i posljedična eliminacija everolimusa mogu biti pod utjecajem lijekova koji utječu na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i miješani inhibitor CYP2D6.

Poznate i teoretske interakcije s izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP-a navedene su niže u Tablici 3.

CYP3A4 i PgP inhibitori povisuju koncentraciju everolimusa

Tvari koje inhibiraju CYP3A4 ili PgP mogu povisiti koncentraciju everolimusa u krvi smanjenjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

CYP3A4 i PgP induktori snižavaju koncentraciju everolimusa

Tvari koje induciraju CYP3A4 ili PgP mogu sniziti koncentraciju everolimusa u krvi povećanjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

Tablica 3 Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

| Djelatna tvar po interakciji | Interakcija – promjena u AUC/C _{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon) | Preporuke za istodobnu primjenu |
|--|--|---|
| Potentni inhibitori CYP3A4/PgP | | |
| Ketokonazol | AUC \uparrow 15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} \uparrow 4,1-puta (raspon 2,6-7,0) | Istodobna primjena lijeka Votubia i potentnih inhibitora se ne preporučuje. |
| Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol | Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa. | |
| Telitromicin, klaritromicin | | |
| Nefazodon | | |
| Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir | | |

| Umjereni inhibitori CYP3A4/PgP | | |
|---|---|--|
| Eritromicin | AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5) | Potreban je oprez ako se ne može izbjegći istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. |
| Imatinib | AUC ↑3,7-puta C_{max} ↑2,2-puta | Ako je u bolesnika potrebno istodobno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, potrebno je sniziti dnevnu dozu za približno 50%. U cilju zbrinjavanja nuspojava, dozu će možda trebati dodatno sniziti (vidjeti dio 4.2 i 4.4). Najniže koncentracije everolimusa potrebno je odrediti najmanje 1 tjedan nakon uvođenja umjereneog inhibitora CYP3A4 ili PgP. Ako se prekine primjena umjereneog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitory) prije povratka doze lijeka Votubia na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene. Najniža koncentracija everolimusa treba se odrediti najmanje 1 tjedan kasnije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). |
| Verapamil | AUC ↑3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-puta (raspon 1,3-3,8) | |
| Oralni ciklosporin | AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-puta (raspon 1,3-2,6) | |
| Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina) | AUC ↑2,5-puta C_{max} ↑2,5-puta | |
| Flukonazol | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost. | |
| Diltiazem | | |
| Dronedaron | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost. | |
| Amprenavir, fosamprenavir | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost. | |
| Sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP | Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira). | Kombinaciju je potrebno izbjegavati. |
| Potentni i umjereni induktori CYP3A4 | | |
| Rifampicin | AUC ↓63% (raspon 0-80%) C_{max} ↓58% (raspon 10-70%) | Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu potentnih induktora CYP3A4. |
| Deksametazon | Nije ispitivano. Očekuje se snižena izloženost. | U bolesnika sa SEGA-om koji istodobno uzimaju potentne induktore CYP3A4 može se ukazati potreba za povišenjem doze lijeka Votubia u cilju postizanja iste izloženosti kao i u bolesnika koji ne uzimaju potentne induktore. Dozu lijeka Votubia se mora titrirati na način da se postigne najniža koncentracija lijeka od 5 do 15 ng/ml kako je opisano u nastavku. |
| Antiepileptici (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitojn) | Nije ispitivano. Očekuje se snižena izloženost. | |
| Efavirenz, nevirapin | Nije ispitivano. Očekuje se snižena izloženost. | |

| | | |
|--|---|---|
| | | <p>Bolesnicima s napadajima koji istodobno primaju snažne induktore CYP3A4 (npr. antiepileptike koji induciraju enzime karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) na početku liječenja everolimusom potrebna je povećana početna doza da bi postigli najniže koncentracije od 5 do 15 ng/ml (vidjeti Tablicu 1).</p> <p>Za bolesnike koji ne primaju istodobno snažne induktore na početku liječenja everolimusom, istodobna primjena mogla bi zahtijevati povećanu dozu lijeka Votubia. Ako su koncentracije ispod 5 ng/ml, dnevna doza može se povećavati za po 1 do 4 mg, uz provjeravanje najnižih razina i procjenjivanje podnošljivosti prije povećavanja doze.</p> <p>Dodavanje još jednog istodobno primijenjenog snažnog induktora CYP3A4 neće nužno zahtijevati dodatno prilagođavanje doze. Potrebno je odrediti najnižu razinu everolimusa 2 tjedna nakon početka primjene dodatnog induktora. Prilagođavajte dozu povećanjima za po 1 do 4 mg prema potrebi da bi se održala ciljana najniža koncentracija.</p> <p>Prekid primjene jednog od više snažnih induktora CYP3A4 neće nužno zahtijevati dodatno prilagođavanje doze. Potrebno je odrediti najnižu razinu everolimusa 2 tjedna nakon prekida primjene jednog od više snažnih induktora CYP3A4. Ako se prekine primjena svih potentnih induktora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije povratka doze lijeka Votubia na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene. Najniže koncentracije everolimusa potrebno je odrediti 2 do 4 tjedna kasnije, jer se mora uzeti u obzir vrijeme prirodne razgradnje induciranih enzima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).</p> |
| Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nije ispitano. Očekuje se jako smanjena izloženost. | Pripravci koji sadrže gospinu travu se ne smiju koristiti tijekom liječenja everolimusom |

Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi everolimus može promijeniti

Na temelju *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevne peroralne doze od 10 mg vjerojatno ne utječu na inhibiciju PgP-a, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i PgP-a u crijevu. Ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika pokazalo je da je istodobna primjena peroralne doze midazolama, osjetljivog CYP3A4 supstrata, s everolimusom rezultirala 25%-tним povećanjem C_{max} midazolama i 30%-tним povećanjem $AUC_{(0-inf)}$ midazolama. Učinak je vjerojatno posljedica inhibicije CYP3A4 u crijevu izazvane everolimusom. Dakle, everolimus može utjecati na bioraspoloživost istodobno peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4. Međutim ne očekuje se klinički značajna promjena izloženosti sistemski primijenjenih CYP3A4 supstrata (vidjeti dio 4.4).

U EXIST-3 ispitivanju (CRAD001M2304), everolimus je povećao koncentracije antiepileptika karbamazepina, klobazama, i metabolita klobazama N-desmetilklobazama prije doziranja za oko 10%. Povećanje koncentracija ovih antiepileptika prije doziranja možda nije klinički značajno, ali se može razmotriti prilagođavanje doze antiepileptika s uskim terapijskim indeksom, npr. karbamazepina. Everolimus nije imao utjecaja na koncentracije antiepileptika koji su supstrati CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat i zonisamid) prije doziranja.

Istodobna primjena ACE inhibitora

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Istodobna ketogena dijeta

Učinak ketogene dijete može biti posredovan mTOR inhibicijom. U odsustvu kliničkih podataka, mogućnost dodatnog učinka na štetne događaje se ne može isključiti kada se everolimus daje u kombinaciji s ketogenom dijetom.

Cijepljenje

Votubia može utjecati na imunološki odgovor na cijepljenje, pa stoga cijepljenje može biti manje djelotvorno tijekom liječenja lijekom Votubia. Primjenu živilih cjepiva potrebno je izbjegavati tijekom liječenja lijekom Votubia. Primjeri živilih cjepiva su: intranasalno cjepivo protiv gripe, ospice, zaušnjaci, rubeola, oralni polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), žuta groznica, vodene kozice i TY21a tifoidna cjepiva.

Liječenje zračenjem

U bolesnika koji primaju everolimus prijavljeno je potenciranje radioterapijske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom primanja everolimusa i do 8 tjedana nakon završetka liječenja (npr. hormonski kontraceptivi koji ne sadrže estrogene namijenjeni za oralnu, injekcijsku ili implantacijsku primjenu, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna seksualna apstinencija, metode barijere, intrauterini uložak i/ili sterilizacija žene/muškarca).

Bolesnicima muškoga spola ne treba zabraniti da začnu dijete.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni everolimusa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se koristiti everolimus tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se everolimus u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u štakora se everolimus i/ili njegovi metaboliti lako izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga žene koje uzimaju everolimus ne smiju dojiti tijekom liječenja te još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nije poznato izaziva li everolimus u muških i ženskih bolesnika neplodnost, no u bolesnica je uočena sekundarna amenoreja i s njome povezana neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) i hormona koji stimulira folikule (FSH) (vidjeti također dio 5.3 za pretklinička zapažanja na reproduktivni sustav muškaraca i žena). Na temelju nekliničkih podataka, plodnost u muškaraca i žena može biti smanjena zbog liječenjem everolimusem (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Votubia malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako tijekom liječenja lijekom Votubia osjete umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ključna ispitivanja faze III, uključujući dvostruko slijepa i otvorena razdoblja liječenja, i jedno ne-randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom doprinose sigurnosnom profilu lijeka Votubia (n=612, uključujući 409 bolesnika mlađih od 18 godina; medijan trajanja izloženosti 36,8 mjeseca [raspon 0,5 do 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Ovo je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se uspoređivala pomoćna terapija s niskom i visokom izloženošću everolimusu (donji najniži [DN] raspon od 3-7 ng/ml [n=117] i gornji najniži [GN] raspon od 9-15 ng/ml [n=130]) u odnosu na placebo (n=119), u bolesnika s KTS-om i refraktornim parcijalnim napadajima koji su primali 1 do 3 antiepileptika. Medijan trajanja dvostruko slijepog razdoblja bio je 18 tjedana. Kumulativni medijan trajanja izloženosti lijeku Votubia (361 bolesnik koji je uzeo barem jednu dozu everolimusa) bio je 30,4 mjeseci (raspon od 0,5 do 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Ovo je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se ispitivao everolimus (n=79) u usporedbi s placebom (n=39) u bolesnika oboljelih bilo od KTS-a i angiomiolipoma bubrega (n=113) ili od sporadične limfangiolejomatoze i angiomiolipoma bubrega (n=5). Medijan trajanja slijepog ispitivanja liječenja bio je 48,1 tjedana (raspon 2 do 115) za bolesnike koji su primali lijek Votubia i 45,0 tjedana (raspon 9 do 115) za one koji su primali placebo. Kumulativni medijan trajanja izloženosti lijeku Votubia (112 bolesnika koji su uzeli najmanje jednu dozu everolimusa) bio je 46,9 mjeseci (raspon od 0,5 do 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Ovo je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano ispitivanje faze III u kojem se ispitivao everolimus (n=78) u usporedbi s placebom (n=39) u bolesnika s KTS-om oboljelih od SEGA-e, bez obzira na dob. Medijan trajanja slijepog ispitivanja liječenja bio je 52,2 tjedna (raspon 24 do 89) za bolesnike koji su primali lijek Votubia i 46,6 tjedana (raspon 14 do 88) za one koji su primali placebo. Kumulativni medijan trajanja izloženosti lijeku Votubia (111 bolesnika koji su uzeli najmanje jednu dozu everolimusa) bio je 47,1 mjesec (raspon od 1,9 do 58,3).
- CRAD001C2485: Ovo je bilo prospektivno, otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom za ispitivanje everolimusa u bolesnika sa SEGA-om (n=28). Medijan trajanja izloženosti bio je 67,8 mjeseci (raspon od 4,7 do 83,2).

Štetni događaji za koje se smatra da su povezani s primjenom lijeka Votubia (nuspojave), temeljem pregleda i medicinske procjene svih štetnih događaja prijavljenih u gore navedenim ispitivanjima, opisani su ispod.

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 1/10$) iz objedinjenih sigurnosnih podataka su (prema padajućem redoslijedu): stomatitis, pireksija, nazofaringitis, proljev, infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, povraćanje, kašalj, osip, glavobolja, amenoreja, akne, pneumonija, infekcija mokraćnog sustava, sinusitis, neredovita menstruacija, faringitis, smanjeni apetit, umor, hiperkolesterolemija i hipertenzija.

Najučestalije nuspojave stupnja 3-4 (incidencija $\geq 1\%$) bile su pneumonija, stomatitis, amenoreja, neutropenija, pireksija, neredovita menstruacija, hipofosfatemija, proljev i celulitis. Stupnjevi slijede CTCAE Verziju 3.0 i 4.03.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 prikazuje incidenciju nuspojava na temelju objedinjenih podataka o bolesnicima koji su primali everolimus u tri ispitivanja KTS-a (što uključuje i dvostruko slijepu fazu i fazu otvorenog produžetka, ako je postojala). Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Prikaz učestalosti nuspojava definiran je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave zabilježene u ispitivanjima KTS-a

| Infekcije i infestacije | |
|---|---|
| Vrlo često | Nazofaringitis, infekcija gornjeg dijela dišnog sustava, pneumonija ^a , infekcija mokraćnog sustava, sinusitis, faringitis |
| Često | Upala srednjeg uha, celulitis, streptokokni faringitis, virusni gastroenteritis, gingivitis |
| Manje često | Herpes zoster, sepsa, virusni bronhitis |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| Često | Anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, limfopenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| Često | Preosjetljivost |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| Vrlo često | Smanjeni apetit, hipercolesterolemija |
| Često | Hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperglikemija |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| Često | Insomnija, agresivnost, razdražljivost |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| Vrlo često | Glavobolja |
| Manje često | Disgeuzija |
| Krvožilni poremećaji | |
| Vrlo često | Hipertenzija |
| Često | Limfedem |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | |
| Vrlo često | Kašalj |
| Često | Epistaksa, pneumonitis |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Vrlo često | Stomatitis ^b , proljev, povraćanje |
| Često | Konstipacija, mučnina, bol u abdomenu, flatulencija, bol u ustima, gastritis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Vrlo često | Osip ^c , akne |
| Često | Suha koža, akneiformni dermatitis, pruritus, alopecija |
| Manje često | Angioedem |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
| Manje često | Rabdomioliza |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | |
| Često | Proteinurija |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | |
| Vrlo često | Amenoreja ^d , neredovita menstruacija ^d |
| Često | Menoragija, ciste na jajnicima, vaginalno krvarenje |
| Manje često | Kašnjenje menstruacije ^d |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Vrlo često | Pireksija, umor |

| Pretrage | |
|--|--|
| Često | Povišenje laktat dehidrogenaze u krvi, povišeni luteinizirajući hormon u krvi, smanjenje težine |
| Manje često | Povišeni folikulostimulirajući hormon u krvi |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | |
| Nepoznato ^c | Sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije, potenciranje radijacijske reakcije |
| ^a | Uključuje pneumoniju koju uzrokuje <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> (PJP, PCP) |
| ^b | Uključuje (vrlo često) stomatitis, ulceracije u usnoj šupljini, aftozne ulceracije; (često) ulceracije na jeziku, ulceracije na usnicama i (manje često) bol u zubnom mesu, glositis |
| ^c | Uključuje (vrlo često) osip; (često) eritematozni osip, eritem, i (manje često) generalizirani osip, makulopapularni osip, makularni osip |
| ^d | Učestalost temeljena na broju žena od 10 do 55 godina tijekom liječenja u objedinjenim podacima |
| ^e | Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka na tržište |

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima everolimus je bio povezan s ozbiljnim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući smrtni ishod. Reaktivacija infekcije je očekivani događaj tijekom razdoblja imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet everolimus je bio povezan s događajima zatajenja bubrega (uključujući smrtni ishod), proteinurije i povišenog kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima everolimus je bio povezan s događajima krvarenja. U rijetkim slučajevima uočeni su smrtni ishodi kod onkoloških bolesti (vidjeti dio 4.4). Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi krvarenja bubrega u osoba s KTS-om.

U kliničkim ispitivanjima everolimus je bio povezan sa slučajevima pneumonije koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Dodatne značajne nuspojave uočene u onkološkim kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet bile su zatajenje srca, plućna embolija, duboka venska tromboza, odgođeno zacjeljivanje rana i hiperglikemija.

U kliničkim ispitivanjima i izvještajima nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljen je angioedem sa i bez istodobne primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U ključnom ispitivanju faze II, 22 od 28 bolesnika oboljelih od SEGA-e uključenih u ispitivanje bila su mlađa od 18 godina, a u ključnom ispitivanju faze III, 101 od 117 ispitivanih bolesnika oboljelih od SEGA-e bilo je mlađe od 18 godina. U ključnom ispitivanju faze III u bolesnika s KTS-om i refraktornim napadajima, 299 od 366 ispitivanih bolesnika bilo je mlađe od 18 godina. Ukupno su vrsta, učestalost i težina nuspojava primjećenih u djece i adolescenata u načelu bile u skladu s onima primjećenim u odraslih bolesnika, uz iznimku infekcija koje su bile zabilježene uz veću učestalost i težinu kod djece mlađe od 6 godina. Ukupno je 49 od 137 bolesnika (36%) mlađih od 6 godina imalo infekcije stupnja 3/4, u usporedbi s 53 od 272 bolesnika (19%) u dobi od 6 do ispod 18 godina te 27 od 203 bolesnika (13%) u dobi od 18 i više godina. Između 409 bolesnika mlađih od 18 godina koji su primali everolimus, zabilježena su dva smrtna slučaja uzrokovana infekcijom.

Starije osobe

U objedinjenim onkološkim sigurnosnim podacima, 37% bolesnika liječenih everolimusom bilo je u dobi od 65 godina ili starije. Broj onkoloških bolesnika s nuspojavama zbog kojih je došlo do prekida primjene everolimusa bio je viši u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (20% u odnosu na 13%). Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bile su pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest), umor, dispneja i stomatitis.

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Prijavljeno iskustvo s predoziranjem u ljudi je vrlo ograničeno. Jednokratne doze do 70 mg su davane uz prihvatljivu akutnu podnošljivost u odrasloj populaciji.

Pri sumnji na predoziranje od ključnog je značaja odrediti razinu everolimusa u krvi. U svim slučajevima predoziranja mora se započeti s općim potpornim mjerama. Ne smatra se da se everolimus može dijalizirati do nekog značajnog stupnja (kroz 6 sati hemodijalize uklonjeno je manje od 10% lijeka).

Pedijatrijska populacija

Doze lijeka više od 10 mg/m²/dan primio je tek ograničen broj pedijatrijskih bolesnika. U ovim slučajevima nisu prijavljeni nikakvi znaci akutne toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EG02

Mehanizam djelovanja

Everolimus je selektivni mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitor. mTOR je serin-treonin kinaza od ključne važnosti, čija je aktivnost povećana u raznih karcinoma u ljudi. Everolimus se veže na unutarstanični protein FKBP-12, pri čemu stvara kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Inhibicija mTORC1 signalnog puta interferira s translacijom i sintezom proteina tako da smanjuje aktivnost S6 ribosomske protein kinaze (S6K1) i proteina koji veže eukariotski faktor elongacije 4E (engl. *4E-binding protein*, 4EBP-1) koje reguliraju proteine uključene u stanični ciklus, angiogenezu i glikolizu. Everolimus može sniziti razine vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF). U bolesnika s KTS-om, liječenje everolimusem povisuje razinu VEGF-A, a snižava razinu VEGF-D. Everolimus je potentni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasta i glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama te je *in vitro* i *in vivo* pokazano da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima.

Dva glavna regulatora signalnih putova mTORC1 su onkogeni supresori kompleksi tuberozne skleroze 1 & 2 (TSC1, TSC2). Gubitak bilo TSC1, bilo TSC2, dovodi do povišene razine rheb-GTP, GTP-aze koja pripada ras obitelji proteina i ostvaruje međudjelovanje s mTORC1 kompleksom dovodeći do njegove aktivacije. Aktivacija mTORC1 dovodi do aktivacije kinaznog kaskadnog silaznog puta, uključujući i aktivaciju S6 kinaza. U sklopu sindroma KTS-a, inaktivacijska mutacija gena TSC1 ili gena TSC2, dovodi do stvaranja hamartoma na brojnim mjestima u organizmu. Osim patoloških promjena u tkivu mozga (kao što su kortikalni tuberi) koji mogu izazvati napadaje, mTOR put je također uključen u patogenezu epilepsije kod KTS-a. mTOR regulira sintezu proteina i višestruke silazne stanične funkcije koje mogu utjecati na podražljivost neurona i epileptogenezu. Prekomjerna aktivacija mTOR-a rezultira neuronском displazijom, aberantnom aksonogenezom i stvaranjem dendrita, pojačanim strujama u ekscitatornim sinapsama, smanjenom mijelinizacijom te prekidom kortikalne laminarne strukture koja uzrokuje abnormanosti u razvoju i funkciji neurona. Pretklinička ispitivanja na modelima disreguliranog mTOR-a u mozgu pokazala su da liječenje mTOR inhibitorom kao što je everolimus može produžiti preživljenje, potisnuti napadaje, spriječiti razvoj novih napadaja i spriječiti prijevremenu smrt. Sažeto, everolimus je visoko aktivran u ovom neuronском modelu KTS-a, pri čemu se korist izgleda može pripisati učincima inhibicije mTORC1. Međutim, točni mehanizam djelovanja u smanjenju napadaja povezanih s KTS-om nije potpuno razjašnjen.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje faze III u bolesnika s KTS-om i refraktornim napadajima

EXIST-3 (Ispitivanje CRAD001M2304), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III s tri paralelne skupine u kojem se ispitivala Votubia u odnosu na placebo kao pomoćna terapija, provedeno je u bolesnika s KTS-om i refraktornim parcijalnim napadajima. U ispitivanju, parcijalni napadaji su definirani kao svi senzorni napadaji ili motorički napadaji potvrđeni elektroencefalogramom (EEG-om) kod kojih pojavnost generaliziranih napadaja nije potvrđena na prethodnim EEG-ovima. Bolesnici su bili liječeni istodobnom i stabilnom dozom 1 do 3 antiepileptika prije uključivanja u ispitivanje. Ispitivanje se sastojalo od tri faze: 8-tjedne početne faze opažanja; 18-tjedne dvostruko slijepje, placebom kontrolirane faze osnovnog liječenja (koje se sastojalo od titriranja doze i razdoblja održavanja), faze nastavka liječenja od ≥ 48 tjedana u kojoj su svi bolesnici primali lijek Votubia i faze nakon nastavka liječenja od ≤ 48 tjedana u kojoj su svi bolesnici primali lijek Votubia.

U ispitivanju su se neovisno testirale dvije različite mjere primarnog ishoda: 1) stopa odgovora definirana kao smanjenje od najmanje 50% u odnosu na početnu vrijednost u učestalosti parcijalnih napadaja tijekom razdoblja održavanja u osnovnoj fazi; i 2) postotno smanjenje u odnosu na početnu vrijednost u učestalosti parcijalnih napadaja tijekom razdoblja održavanja u osnovnoj fazi.

Mjere sekundarnog ishoda uključivale su izostanak napadaja, udio bolesnika sa smanjenjem učestalosti napadaja $\geq 25\%$ u odnosu na početnu vrijednost, distribuciju smanjenja učestalosti napadaja u odnosu na početnu vrijednost ($\leq -25\%$, $> -25\%$ do $< 25\%$; $\geq 25\%$ do $< 50\%$; $\geq 50\%$ do $< 75\%$; $\geq 75\%$ do $< 100\%$; 100%), dugoročnu ocjenu učestalosti napadaja i cjelokupnu kvalitetu života.

Ukupno je 366 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1,09:1 na primanje lijeka Votubia (n=117) u donjem najnižem (DN) rasponu (3 do 7 ng/ml), lijeka Votubia (n=130) u gornjem najnižem (GN) rasponu (9 do 15 ng/ml) ili placebo (n=119). Medijan dobi za ukupnu populaciju bio je 10,1 godina (raspon: 2,2-56,3; 28,4% < 6 godina, 30,9% 6 do < 12 godina, 22,4% 12 do < 18 godina i 18,3% > 18 godina). Medijan trajanja liječenja bio je 18 tjedana za sve tri skupine u osnovnoj fazi i 90 tjedana (21 mjesec) kad se uzmu u obzir i osnovna faza i faza nastavka liječenja.

Na početku je 19,4% bolesnika imalo fokalne napadaje sa zadržavanjem svijesti (senzorne prethodno potvrđene na EEG-u ili motoričke), 45,1% imalo je fokalne napadaje sa smanjenom sviješću (uglavnom nemotoričke), 69,1% imalo je fokalne motoričke napadaje (npr. fokalne motoričke napadaje sa smanjenom svješću i/ili sekundarne generalizirane napadaje), a 1,6% je imalo generalizirane napadaje (prethodno potvrđene EEG-om). Medijan učestalosti napadaja na početku u svim terapijskim skupinama bio je 35, 38 odnosno 42 napadaja u 28 dana u skupinama koje su primale lijek Votubia DN, lijek Votubia GN, odnosno placebo. U većine bolesnika (67%) je terapija s 5 ili više antiepileptika bila neuspješna prije ispitivanja, a 41,0% odnosno 47,8% bolesnika uzimalo je 2 odnosno ≥ 3 antiepileptika tijekom ispitivanja. Početni podaci ukazivali su na blagu do umjerenu mentalnu retardaciju u bolesnika u dobi od 6-18 godina (rezultati od 60-70 za Adaptivni kompozit ponašanja u domenama Komunikacije, Vještina svakodnevnog života i Socijalizacije).

Rezultati djelotvornosti za mjeru primarnog ishoda sažeto su prikazani u tablici 5.

Tablica 5 EXIST-3 – Stopa odgovora s obzirom na učestalost napadaja (mjera primarnog ishoda)

| Statistički | Votubia | | Placebo |
|--|---------------------------------------|--|-------------------|
| | DN ciljana vrijednost od 3-7 ng/ml | GN ciljana vrijednost od 9-15 ng/ml | |
| | N=117 | N=130 | N=119 |
| Osobe s odgovorom – n (%) | 33 (28,2) | 52 (40,0) | 18 (15,1) |
| Stopa odgovora 95% CI ^a | 20,3; 37,3 | 31,5; 49,0 | 9,2; 22,8 |
| Omjer izgleda (u odnosu na placebo)^b | 2,21 | 3,93 | |
| 95% CI | 1,16; 4,20 | 2,10; 7,32 | |
| p-vrijednost (u odnosu na placebo) ^c | 0,008 | <0,001 | |
| Statistički značajno prema | Da | Da | |
| Bonferroni-Holmovom postupku ^d | | | |
| Osobe bez odgovora – n (%) | 84 (71,8) | 78 (60,0) | 101 (84,9) |

^a Točan 95% CI dobiven pomoću Clopper-Pearsonove metode

^b Omjer izgleda i pripadajući 95% CI dobiveni pomoću logističke regresije stratificirane prema dobnoj podskupini. Omjer izgleda >1 govori u prilog skupini s everolimusom.

^c p-vrijednosti izračunate iz Cochran-Mantel-Haenszelovog testa stratificiranog prema dobnoj podskupini

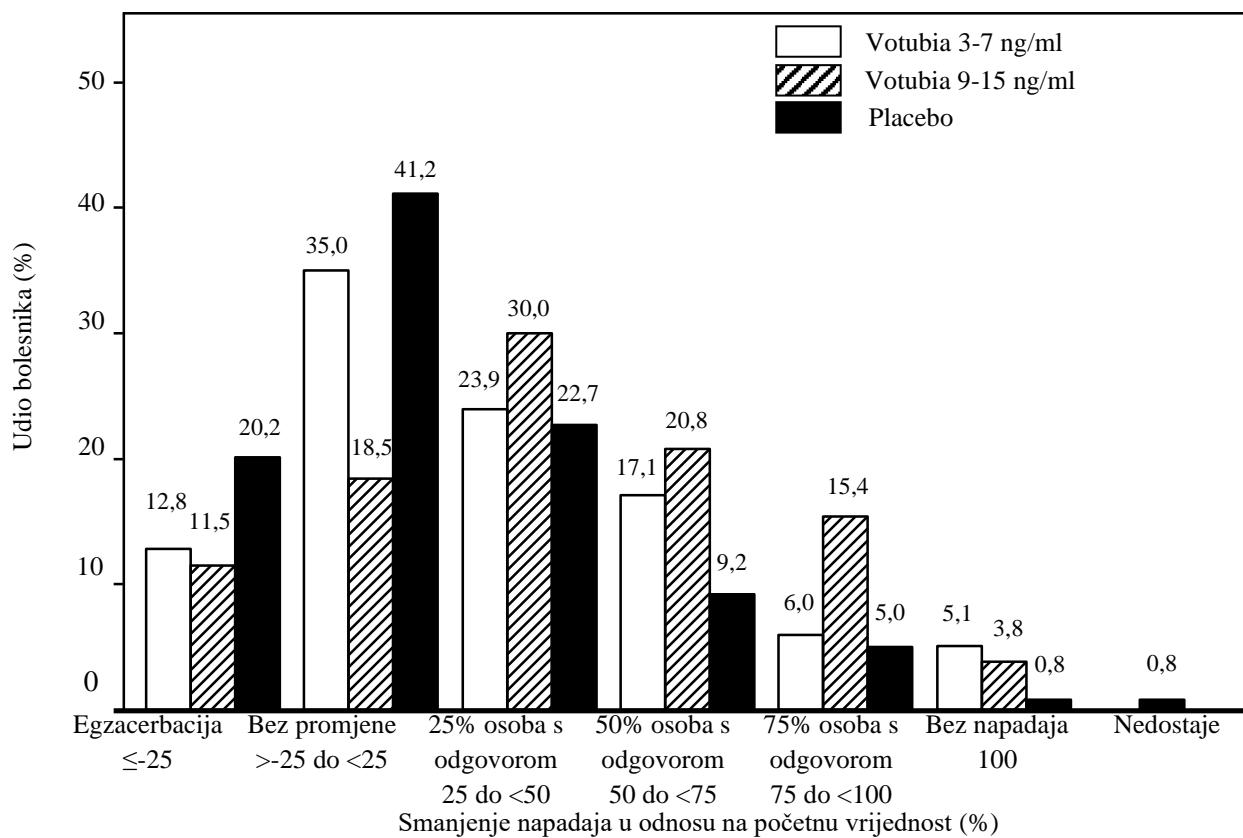
^d Vjerojatnost pojave greške tipa I (engl. *Family-wise error rate*) od 2,5% jednostrano

Konzistentni rezultati su nađeni kod suportivne analize medijana postotnog smanjenja od početne vrijednosti u učestalosti napadaja (druga mjera primarnog ishoda): 29,3% (95% CI: 18,8; 41,9) u skupini Votubia DN, 39,6% (95% CI: 35,0; 48,7) u skupini Votubia GN te 14,9% (95% CI: 0,1; 21,7) u placebo skupini. P-vrijednosti za superiornost u odnosu na placebo bile su 0,003 (DN) i <0,001 (GN).

Stopa izostanka napadaja (udio bolesnika u kojih nije bilo napadaja tijekom faze održavanja u osnovnoj fazi) bila je 5,1% (95% CI: 1,9; 10,8) odnosno 3,8% (95% CI: 1,3; 8,7) u skupinama Votubia DN, odnosno GN, u odnosu na 0,8% (95% CI: 0,0; 4,6) bolesnika u placebo skupini.

Viši udjeli bolesnika s odgovorom bili su očigledni za sve kategorije odgovora u skupinama Votubia DN i GN u odnosu na placebo (Slika 1). Nadalje, gotovo dvostruko više bolesnika u placebo skupini imalo je egzacerbaciju napadaja u odnosu na skupine Votubia DN i GN.

Slika 1 EXIST-3 – Distribucija smanjenja učestalosti napadaja u odnosu na početnu vrijednost



Homogeni i dosljedni učinak everolimusa uočen je u svim podskupinama kod kojih su se ocjenjivale mjere primarnog ishoda djelotvornosti prema: dobним kategorijama (Tablica 6), spolu, rasi i etničkom podrijetlu, vrstama napadaja, učestalosti napadaja na početku, broju i nazivu istodobno primjenjivanih antiepileptika te obilježjima KTS-a (angiomiolipom, SEGA, status kortikalnih tubera). Učinak everolimusa na infantilne/epileptičke spazme ili napadaje povezane s Lennox-Gastaut sindromom nije ispitivan i nije ustanovljen za generalizirane napadaje i ispitinike bez kortikalnih tubera.

Tablica 6 EXIST-3 – Stopa odgovora s obzirom na učestalost napadaja prema dobi

| Dobna kategorija | Votubia | | Placebo |
|--------------------------------------|---|--|------------------|
| | DN ciljana vrijednost od 3-7 ng/ml N=117 | GN ciljana vrijednost od 9-15 ng/ml N=130 | N=119 |
| <6 godina | n=33 | n=37 | n=34 |
| Stopa odgovora (95% CI) ^a | 30,3 (15,6; 48,7) | 59,5 (42,1; 75,2) | 17,6 (6,8; 34,5) |
| 6 do <12 godina | n=37 | n=39 | n=37 |
| Stopa odgovora (95% CI) ^a | 29,7 (15,9; 47,0) | 28,2 (15,0; 44,9) | 10,8 (3,0; 25,4) |
| 12 do <18 godina | n=26 | n=31 | n=25 |
| Stopa odgovora (95% CI) ^a | 23,1 (9,0; 43,6) | 32,3 (16,7; 51,4) | 16,0 (4,5; 36,1) |
| ≥18 godina ^b | n=21 | n=23 | n=23 |
| Stopa odgovora (95% CI) ^a | 28,6 (11,3; 52,2) | 39,1 (19,7; 61,5) | 17,4 (5,0; 38,8) |

^a Točan 95% CI dobiven pomoću Clopper-Pearsonove metode

^b Nema podataka o djelotvornosti u starijih bolesnika

Na kraju osnovne faze, ukupna kvaliteta života bolesnika u dobi od 2 do <11 godina (mjereno srednjom promjenom od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu na Upitniku o kvaliteti života s dječjom epilepsijom [QOLCE]) održala se u svakoj od terapijskih skupina s lijekom Votubia, kao i u placebo skupini.

Smanjenje učestalosti napadaja održalo se tijekom razdoblja ocjenjivanja od otprilike 2 godine. Na temelju analize osjetljivosti u kojoj su razmatrani bolesnici koji su prijevremeno prekinuli liječenje everolimusom kao bolesnici bez odgovora, nakon 1 godine izloženosti everolimusu opažena je stopa odgovora od 38,4% (95% CI: 33,4; 43,7), a nakon 2 godine izloženosti everolimusu od 44,4% (95% CI: 38,2; 50,7).

Ispitivanje faze III u bolesnika oboljelih od SEGA-e

EXIST-1 (ispitivanje CRAD001M2301), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III u kojem se ispitivala Votubia u usporedbi s placebom, provedeno je u bolesnika oboljelih od SEGA-e, bez obzira na dob. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje ili lijeka Votubia ili odgovarajućeg placeboa. Za uključenje je bila potrebna prisutnost barem jedne SEGA lezije od $\geq 1,0$ cm u najduljem promjeru zabilježene MR-om (na temelju lokalne radiološke procjene). Uz navedeno, za uključenje su bili potrebni i uzastopni radiološki dokaz rasta SEGA-e, prisutnost nove SEGA lezije od ≥ 1 cm u najduljem promjeru te ili novi ili pogoršanje postojećeg hidrocefala.

Mjera primarnog ishoda za djelotvornost bila je stopa odgovora SEGA-e prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju. Analiza je bila stratificirana prema primjeni antiepileptika koji induciraju enzime pri randomizaciji (da/ne).

Ključne mjere sekundarnog ishoda uključivale su, prema redu važnosti, absolutnu promjenu u učestalosti ukupnih događaja napadaja po 24-satnom EKG-u od početnih vrijednosti do 24. tjedna, vrijeme do progresije SEGA-e i stopu odgovora kožnih lezija.

Ukupno je 117 bolesnika bilo randomizirano, 78 na primanje lijeka Votubia i 39 na primanje placeboa. Dvije terapijske skupine bile su općenito dobro uravnotežene s obzirom na demografske značajke i početne značajke bolesti te prijašnje terapije za liječenje SEGA-e. U ukupnoj populaciji, 57,3% bolesnika bilo je muškog spola, a 93,2% bijele rase. Medijan dobi u ukupnoj populaciji bio je 9,5 godina (raspon za skupinu koja je primala lijek Votubia: 1,0 do 23,9; raspon za placebo skupinu: 0,8 do 26,6); 69,2% bolesnika imalo je 3 do <18 godina, a 17,1% imalo je <3 godine pri uključenju.

Od uključenih bolesnika, 79,5% imalo je bilateralne SEGA-e, 42,7% imalo je ≥ 2 ciljane SEGA lezije, 25,6% imalo je inferioran rast, u 9,4% bilo je dokaza postojanja dubinske parenhimalne invazije, u 6,8% bilo je radioloških dokaza postojanja hidrocefala, a 6,8% prethodno je imalo operaciju povezanu s liječenjem SEGA-e. 94,0% imalo je kožne lezije pri određivanju početnih vrijednosti, a 37,6% imalo je ciljane lezije angiomolipoma bubrega (barem jedan angiomolipom od ≥ 1 cm u najduljem promjeru).

Medijan trajanja slijepog ispitivanog liječenja bio je 9,6 mjeseci (raspon: 5,5 do 18,1) za bolesnike koji su primali lijek Votubia te 8,3 mjeseca (raspon: 3,2 do 18,3) za bolesnike koji su primali placebo.

Rezultati su pokazali da je Votubia superiorna u odnosu na placebo kada je riječ o mjeri primarnog ishoda najboljeg ukupnog odgovora SEGA-e ($p<0,0001$). Stope odgovora bile su 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) za skupinu koja je primala lijek Votubia, u usporedbi s 0% (95% CI: 0,0, 9,0) za skupinu koja je primala placebo (Tablica 7). Nadalje, kod svih 8 bolesnika u skupini koja je primala lijek Votubia koji su imali radiološki dokaz prisutnosti hidrocefala pri određivanju početnih vrijednosti došlo je do smanjenja u volumenu moždanih klijetki.

Bolesnici koji su u početku primali placebo smjeli su prijeći na everolimus u vrijeme progresije SEGA-e te nakon što je potvrđeno da je liječenje everolimusom superiorno u odnosu na liječenje placebom. Svi bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu everolimusa bili su praćeni do prekida uzimanja lijeka ili dovršetka ispitivanja. U vrijeme završne analize, medijan trajanja izloženosti među svim takvim bolesnicima bio je 204,9 tjedana (raspon: 8,1 do 253,7). Najbolja ukupna stopa odgovora SEGA-e povećala se na 57,7% (95% CI: 47,9, 67,0) na završnoj analizi.

Nijedan bolesnik nije trebao kiruršku intervenciju zbog SEGA-e tijekom cijelokupnog trajanja ovog ispitivanja.

Tablica 7 EXIST-1 – odgovor SEGA-e

| | Primarna analiza ³ | | | Završna analiza ⁴ |
|---|-------------------------------|-----------------|--------------|------------------------------|
| | Votubia N=78 | Placebo N=39 | p-vrijednost | Votubia N=111 |
| | | | | |
| Stopa odgovora SEGA-e ^{1,2} - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95% CI | 24,2, 46,2 | 0,0, 9,0 | | 47,9, 67,0 |
| Najbolji ukupni odgovor SEGA-e - (%) | | | | |
| Odgovor | 34,6 | 0 | | 57,7 |
| Stabilna bolest | 62,8 | 92,3 | | 39,6 |
| Progresija | 0 | 7,7 | | 0 |
| Ne može se ocijeniti | 2,6 | 0 | | 2,7 |

¹ prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju

² odgovori SEGA-e potvrđeni su ponovljenim snimanjem. Odgovor je bio definiran kao: smanjenje od $\geq 50\%$ u ukupnom volumenu SEGA-e u odnosu na početne vrijednosti, plus izostanak jasnog pogoršanja neciljanih lezija SEGA-e, plus odsutnost nove SEGA-e ≥ 1 cm u najduljem promjeru, plus izostanak novog ili pogoršanja postojećeg hidrocefalusa

³ Primarna analiza za dvostruko slijepo razdoblje

⁴ Završna analiza uključuje bolesnike koji su prešli iz placebo skupine; medijan trajanja izloženosti everolimusu bio je 204,9 tjedana

Dosljedni učinci liječenja primijećeni su u svim ocijenjenim podskupinama (tj. primjena antiepileptika koji induciraju enzime u odnosu na neprimjenu antiepileptika koji induciraju enzime, spol i dob) kod primarne analize.

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja, smanjenje volumena SEGA-e zabilježeno je unutar prvih 12 tjedana liječenja lijekom Votubia: 29,7% (22/74) bolesnika imalo je smanjenja volumena od $\geq 50\%$, a 73,0% (54/74) bolesnika imalo je smanjenja volumena od $\geq 30\%$. Održana smanjenja uočena su u 24. tjednu, 41,9% (31/74) bolesnika imalo je smanjenja od $\geq 50\%$, a 78,4% (58/74) bolesnika imalo je smanjenja volumena SEGA-e od $\geq 30\%$.

U populaciji koja je u ispitivanju bila liječena everolimusom (N=111), što uključuje i bolesnike koji su prešli iz placebo skupine, odgovor tumora, koji je počeo već nakon 12 tjedana, na everolimusu, održao se u kasnijim vremenskim točkama. Udio bolesnika koji su postigli smanjenja volumena SEGA-e od najmanje 50% bio je 45,9% (45/98) odnosno 62,1% (41/66) 96 odnosno 192 tjedna nakon početka liječenja everolimusom. Slično tome, udio bolesnika koji su postigli smanjenja volumena SEGA-e od najmanje 30% bio je 71,4% (70/98) odnosno 77,3% (51/66) 96 odnosno 192 tjedna nakon početka liječenja everolimusom.

Analiza prve ključne mjere sekundarnog ishoda, promjene u učestalosti napadaja, nije dala definitivne rezultate; stoga, usprkos uočenim pozitivnim rezultatima za iduće dvije mjere sekundarnog ishoda (vrijeme do progresije SEGA-e i stopa odgovora kožnih lezija), nije bilo moguće te rezultate proglašiti statistički značajnima.

Medijan vremena do progresije SEGA-e na temelju centralnog radiološkog očitanja nije bio postignut ni u jednoj terapijskoj skupini. Progresije su uočene samo u skupini koja je primala placebo (15,4%; p=0,0002). Procijenjene stope bez progresije nakon 6 mjeseci bile su 100% za skupinu koja je primala lijek Votubia i 85,7% za skupinu koja je primala placebo. Dugoročno praćenje bolesnika kojima je randomizacijom dodijeljen everolimus i onih kojima je dodijeljen placebo koji su nakon toga prešli na everolimus pokazalo je dugotrajne odgovore.

U vrijeme primarne analize Votubia je pokazala klinički značajna poboljšanja u odgovoru kožnih lezija (p=0,0004), sa stopama odgovora od 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) za skupinu koja je primala lijek Votubia i 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) za skupinu koja je primala placebo. Kod završne analize stopa odgovora kožnih lezija povećala se na 58,1% (95% CI: 48,1, 67,7).

Ispitivanje faze II u bolesnika oboljelih od SEGA-e

U svrhu utvrđivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka Votubia u oboljelih od SEGA-e, provedeno je prospektivno otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom (ispitivanje CRAD001C2485). Radiološki dokaz uzastopnog rasta SEGA-e je bio potreban za uključivanje u ispitivanje.

Promjena volumena SEGA-e postignuta tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, prema neovisnom centralnom radiološkom očitanju, je bio primarni ishod djelotvornosti. Nakon početne terapijske faze bolesnike se moglo uključiti u nastavak ispitivanja, tijekom kojega je volumen SEGA-e kontroliran svakih 6 mjeseci.

Lijekom Votubia je liječeno ukupno 28 bolesnika: medijan dobi je bio 11 godina (raspon 3 do 34), od kojih je 61% bilo muškoga spola, a 86% bijele rase. Trinaest bolesnika (46%) imalo je sekundarnu, veličinom manju SEGA-u, koja je u 12 bolesnika bila smještena u kontralateralnoj moždanoj klijetki.

Nakon 6 mjeseci liječenja, volumen primarne SEGA-e bio je manji od početnog ($p<0,001$ [vidjeti Tablicu 8.]). Ni u jednog bolesnika nisu se razvile nove lezije niti je došlo do pogoršanja postojećeg hidrocefalusa ili porasta intrakranijalnoga tlaka, te nije bilo nužno učiniti kiruršku resekciju niti uvesti drugu terapiju SEGA-e.

Tablica 8 Promjena primarnoga volumena SEGA-e kroz vrijeme

| SEGA volumen (cm ³) | Neovisno centralno očitanje | | | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Početno n=28 | 6. mjesec n=27 | 12. mjesec n=26 | 24. mjesec n=24 | 36. mjesec n=23 | 48. mjesec n=24 | 60. mjesec n=23 |
| Primarni volumen tumora | | | | | | | |
| Srednja vrijednost (standardno odstupanje) | 2,45 (2,813) | 1,33 (1,497) | 1,26 (1,526) | 1,19 (1,042) | 1,26 (1,298) | 1,16 (0,961) | 1,24 (0,959) |
| Medijan | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Raspon | 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 |
| Smanjenje od početne vrijednosti | | | | | | | |
| Srednja vrijednost (standardno odstupanje) | 1,19 (1,433) | 1,07 (1,276) | 1,25 (1,994) | 1,41 (1,814) | 1,43 (2,267) | 1,44 (2,230) | |
| Medijan | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,50 | |
| Raspon | 0,06 - 6,25 | 0,02 - 6,05 | -0,55 - 9,60 | 0,15 - 7,71 | 0,00 - 10,96 | -0,74 - 9,84 | |
| Postotak smanjenja od početne vrijednosti, n (%) | | | | | | | |
| $\geq 50\%$ | 9 (33,3) | 9 (34,6) | 12 (50,0) | 10 (43,5) | 14 (58,3) | 12 (52,2) | |
| $\geq 30\%$ | 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) | |
| Bez promjene | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | |
| Porast | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) | |

Robustnost i dosljednost primarne analize bili su potkrijepljeni:

- promjenom u primarnom volumenu SEGA-e prema procjeni lokalnog ispitiča ($p<0,001$), pri čemu je u 75,0% bolesnika došlo do smanjenja $\geq 30\%$, a u 39,3% bolesnika došlo je do smanjenja $\geq 50\%$
- promjenom u ukupnom volumenu SEGA-e prema neovisnom centralnom očitanju ($p<0,001$) ili prema procjeni lokalnog ispitiča ($p<0,001$).

Jedan je bolesnik udovoljio unaprijed specificiranim kriterijima prosudbe uspješnosti liječenja (smanjenje volumena SEGA-e za $>75\%$) te je privremeno prekinuto liječenje u okviru ispitivanja; no kako je pri sljedećoj procjeni nakon 4,5 mjeseci ponovno uočen rast tumora, liječenje je nastavljeno.

Dugoročno praćenje do medijana trajanja od 67,8 mjeseci (raspon: 4,7 do 83,2) pokazalo je održanu djelotvornost.

Ostala ispitivanja

Stomatitis je najčešće prijavljena nuspojava u bolesnika liječenih lijekom Votubia (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U ispitivanju s jednom skupinom ispitanika, provedenom nakon stavljanja lijeka u promet u postmenopausalnih žena s uznapredovalim rakom dojke ($N=92$), topikalno liječenje bezalkoholnom oralnom otopinom deksametazona 0,5 mg/5 ml primijenjeno je kao otopina za ispiranje usta (4 puta dnevno tijekom prvih 8 tjedana liječenja) bolesnicama u vrijeme započinjanja liječenja Afinitorom (everolimus, 10 mg/dan) uz eksemestan (25 mg/dan), radi smanjenja incidencije i težine stomatitisa. Incidencija stomatitisa stupnja ≥ 2 u 8. tjednu bila je 2,4% ($n=2/85$ ocjenjivih bolesnika), što je bilo manje nego kod povijesnih podataka. Incidencija stomatitisa stupnja 1 bila je 18,8% ($n=16/85$), a nije bio prijavljen nijedan slučaj stomatitisa stupnja 3 ili 4. Ukupni sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je u skladu s profilom everolimusa za onkološke bolesnike i bolesnike s KTS-om, uz iznimku blago povećane učestalosti oralne kandidijaze koja je bila zabilježena u 2,2% ($n=2/92$) bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Votubia u svim podskupinama pedijatrijske populacije u angiomolipomu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dovršio je Plan ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji (PIP) za lijek Votubia za indikaciju refraktornih napadaja povezanih s KTS-om. Ovaj sažetak opisa svojstava lijeka revidiran je da uključuje rezultate ispitivanja provedenih s lijekom Votubia u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vršne koncentracije (C_{max}) everolimusa dosežu se u medijanu vremena od jednog sata nakon primjene dnevne doze od 5 i 10 mg everolimusa, uzete nataše ili uz lagani bezmasni obrok. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran primjenjenoj dozi. Everolimus je supstrat i umjereni inhibitor PgP-a.

Učinak hrane

U zdravih ispitanika, obroci s visokim sadržajem masti smanjili su sistemsku izloženost Votubia tabletama od 10 mg (mjerenu putem AUC-a) za 22%, a vršnu koncentraciju u krvi C_{max} za 54%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 32%, a C_{max} za 42%.

U zdravih ispitanika koji su uzimali jednokratnu dozu od 9 mg (3 x 3 mg) Votubia tableta za oralnu suspenziju u obliku suspenzije, obroci s visokim sadržajem masti smanjili su AUC za 11,7%, a vršnu koncentraciju u krvi C_{max} za 59,8%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 29,5%, a C_{max} za 50,2%.

Međutim, 24 sata nakon primjene bilo kojeg farmaceutskog oblika hrana nije imala nikakvoga vidljivoga učinka na profil koncentracije u ovisnosti o vremenu u fazi nakon apsorpcije lijeka.

Relativna bioraspoloživost/bioekvivalencija

U ispitivanju relativne bioraspoloživosti, $AUC_{0-\infty}$ tableta everolimusa 5×1 mg primijenjenih kao suspenzija u vodi bio je ekvivalentan onome tableta everolimusa 5×1 mg primijenjenih kao cjelovite tablete, a C_{\max} tableta everolimusa 5×1 mg u suspenziji bio je 72% onoga cjelovitih tableta everolimusa 5×1 mg.

U ispitivanju bioekvivalencije, $AUC_{0-\infty}$ tableta za oralnu suspenziju od 5 mg primijenjenih kao suspenzija u vodi bio je ekvivalentan cjelovitim tabletama everolimusa 5×1 mg, a C_{\max} tableta za oralnu suspenziju od 5 mg bio je 64% onoga za cjelovite tablete everolimusa 5×1 mg.

Distribucija

Omjer koncentracija everolimusa u krvi i plazmi, koji je u rasponu doza od 5 do 5000 ng/ml ovisan o dozi, iznosi 17% do 73%. U bolesnika oboljelih od raka liječenih lijekom Votubia u dozi od 10 mg/dan, približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi bilo je ograničeno na plazmu. I u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, postotak vezanja everolimusa za proteine plazme iznosi 74%. U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, V_d je u prvidnom središnjem odjeljku iznosio 191 l, a u prvidnom perifernom odjeljku 517 l.

Neklinička ispitivanja na štakorima ukazuju:

- na brzu apsorpciju everolimusa u mozgu nakon čega slijedi spori efluks
- da radioaktivni metaboliti [3H]everolimusa značajno ne prelaze krvno-moždanu barijeru
- na prodiranje everolimusa u možak ovisno o dozi, što je sukladno pretpostavci o zasićenju efluks pumpe prisutne u endotelnim stanicama moždanih kapilara
- da istodobna primjena PgP inhibitora ciklosporina pojačava izloženost everolimusu u moždanoj kori, što se podudara s inhibicijom PgP-a na krvno-moždanoj barijeri.

Nema kliničkih podataka o distribuciji everolimusa u ljudskom mozgu. Neklinička ispitivanja na štakorima pokazala su distribuciju u mozgu nakon primjene i intravenskim i peroralnim putem.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP-a. Nakon peroralne primjene lijeka, glavnu cirkulirajuću komponentu u krvi ljudi predstavlja everolimus. U ljudskoj je krvi nađeno 6 glavnih metabolita everolimusa, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste stereokonfiguracije, te fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti nađeni su i u životinjskih vrsta korištenih u ispitivanjima toksičnosti, a pokazali su se približno 100 puta manje aktivnima od samoga everolimusa. Stoga se smatra da je veći dio ukupne farmakološke aktivnosti lijeka pripisiv everolimusu.

Eliminacija

Nakon primjene dnevne doze od 10 mg, u bolesnika sa uznapredovalim solidnim tumorima srednja vrijednost CL/F everolimusa iznosila je 24,5 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije everolimusa iznosi približno 30 sati.

U bolesnika oboljelih od raka nisu provedena posebna ispitivanja eliminacije, no postoje podaci iz ispitivanja provedenih na transplantiranim bolesnicima. Nakon primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog everolimusa i ciklosporina, 80% radioaktivnosti izmjereno je u stolici, a 5% je bilo izlučeno u mokraći. Ni u mokraći ni u stolici nije nađena ishodišna tvar.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Nakon primjene everolimusa u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima $AUC_{0-\tau}$ u stanju dinamičke ravnoteže bio je razmjeran dozi u rasponu dnevnih doza od 5 do 10 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 2 tjedna. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran dozi. T_{max} se postiže 1 do 2 sata nakon primjene. Između $AUC_{0-\tau}$ i najniže koncentracije lijeka u plazmi, zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže neposredno prije primjene, ustanovljena je značajna korelacija.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost primjene, podnošljivost i farmakokinetika lijeka Votubia ocjenjivane su u dva ispitivanja jednokratne peroralne doze tableta Votubia provedena u 8 odnosno 34 odrasla ispitanika s oštećenom funkcijom jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosječni AUC everolimusa u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) bio je dvostruko veći od AUC-a uočenoga u 8 ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju provedenom u 34 ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u usporedbi s normalnim ispitanicima, došlo je do povećanja od 1,6, 3,3 odnosno 3,6 puta u izloženosti (tj. AUC_{0-inf}) u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B), odnosno teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre.

Simulacije farmakokinetike višestrukih doza podupiru preporuke o doziranju u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre na temelju njihovog Child-Pugh statusa.

Na temelju rezultata ovih dvaju ispitivanja, za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U analizi populacijske farmakokinetike u 170 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, nije zabilježen značajni utjecaj klirensa kreatinina (25-178 ml/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje bubrega nakon presađivanja (raspon klirensa kreatinina 11-107 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku everolimusa u bolesnika s presatkom.

Pedijatrijska populacija

U bolesnika oboljelih od SEGA-e, C_{min} everolimusa bio je otprilike proporcionalan dozi unutar raspona doze od $1,35 \text{ mg/m}^2$ do $14,4 \text{ mg/m}^2$.

U bolesnika oboljelih od SEGA-e, geometrijske srednje vrijednosti C_{min} normalizirane na dozu u mg/m^2 u bolesnika mlađih od 10 godina i 10-18 godina bile su niže za 54% odnosno 40% od vrijednosti uočenih kod odraslih osoba ($\text{dob} > 18$ godina), što upućuje na to da je klirens everolimusa veći kod mlađih bolesnika. Ograničeni podaci u bolesnika mlađih od 3 godine ($n=13$) ukazuju da je klirens normaliziran na površinu tijela (PT) oko 2 puta viši u bolesnika s niskim PT-om (PT od $0,556 \text{ m}^2$) nego u odraslih. Stoga se pretpostavlja da se stanje dinamičke ravnoteže može postići ranije u bolesnika mlađih od 3 godine (vidjeti dio 4.2 za preporuke za doziranje).

Farmakokinetika everolimusa nije ispitivana u bolesnika mlađih od 1 godine. Zabilježeno je, međutim, da je CYP3A4 aktivnost smanjena pri rođenju te da raste tijekom prve godine života, što može utjecati na klirens u toj populaciji bolesnika.

Analiza populacijske farmakokinetike koja obuhvaća 111 bolesnika sa SEGA-om u rasponu od 1,0 do 27,4 godine (uključujući 18 bolesnika u dobi od 1 godine do manje od 3 godine s PT-om $0,42 \text{ m}^2$ do $0,74 \text{ m}^2$) pokazala je da je klirens normaliziran na PT općenito viši u mlađih bolesnika. Simulacije modela populacijske farmakokinetike pokazale su da bi početna doza od 7 mg/m^2 bila neophodna za postizanje C_{\min} unutar raspona od 5 do 15 ng/ml u bolesnika mlađih od 3 godine. Stoga se viša početna doza od 7 mg/m^2 preporučuje za bolesnike u dobi od 1 godine do manje od 3 godine sa SEGA-om (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s KTS-om i refraktornim napadajima koji su primali Votubia tablete za oralnu suspenziju, uočen je trend prema nižem C_{\min} normaliziranom prema dozi (kao mg/m^2) u mlađih bolesnika.

Medijan C_{\min} normaliziranog prema dozi u mg/m^2 bio je niži za mlađe dobne skupine, što ukazuje na to da je klirens everolimusa (normaliziran prema PT-u) bio viši u mlađih bolesnika.

U bolesnika s KTS-om i refraktornim napadajima ispitivane su koncentracije lijeka Votubia u 9 bolesnika u dobi od 1 godine do manje od 2 godine. Primjenjivane su doze od 6 mg/m^2 (apsolutne doze u rasponu od 1-5 mg) što je rezultiralo minimalnim koncentracijama između 2 i 10 ng/ml (medijan 5 ng/ml; ukupno >50 mjerena). Ne postoje podaci za bolesnike mlađe od godine dana s napadajima povezanimi s KTS-om.

Starije osobe

Procjena populacijske farmakokinetike u bolesnika oboljelih od raka nije pokazala značajan utjecaj dobi (27-85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etnička pripadnost

Oralni klirens (CL/F) je sličan u Japanaca i bijelaca oboljelih od raka, uz sličnu funkciju jetre. Oralni klirens u crnaca s presatkom (CL/F) je u prosjeku 20% viši na temelju analize populacijske farmakokinetike.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U bolesnika s KTS-om i refraktornim napadajima, uvjetna logistička regresijska analiza temeljena na osnovnoj fazi ispitivanja CRAD001M2304 za procjenu vjerojatnosti odgovora s obzirom na napadaje u odnosu na vremenski normaliziran(VN)- C_{\min} stratificiran prema dobroj podskupini ukazala je na to da je dvostruko povećanje VN- C_{\min} bilo povezano s povećanjem od 2,172 puta (95% CI: 1,339; 3,524) u izgledima za odgovor s obzirom na napadaje u opaženim rasponima VN- C_{\min} od 0,97 ng/ml do 16,40 ng/ml. Početna učestalost napadaja bila je značajan čimbenik u odgovoru s obzirom na napadaje (s omjerom izgleda od 0,978 [95% CI: 0,959; 0,998]). Taj je ishod bio u skladu s rezultatima linearnog regresijskog modela koji predviđaju log absolutne učestalosti napadaja tijekom razdoblja održavanja u osnovnoj fazi i koji su ukazali na to da je za dvostruko povećanje VN- C_{\min} postojalo statistički značajno smanjenje od 28% (95% CI: 12%, 42%) u absolutnoj učestalosti napadaja. Početna učestalost napadaja i VN- C_{\min} bili su oboje značajni čimbenici ($\alpha=0,05$) u predviđanju absolutne učestalosti napadaja u linearnom regresijskom modelu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti everolimusa bio je ispitivan u miševa, štakora, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Najčešći ciljni organi su bili muški i ženski reproduktivni sustav (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimusu i atrofija uterusa) u nekoliko vrsta; pluća (povećani broj alveolarnih makrofaga) u štakora i miševa; gušterača (degranulacija i vakuolizacija egzokrinih stanica u majmuna odnosno u patuljastih svinja te degeneracija stanica otočića u majmuna) te oči samo u štakora (zamućenje prednje linije leće). Manje promjene bubrega zabilježene su u štakora (egzacerbacija lipofuscina vezanog uz dob u epitelu tubula, povećanje hidronefroze) i miševa (egzacerbacija postojećih lezija). Nije bilo znakova bubrežne toksičnosti u majmuna ili patuljastih svinja.

Čini se da everolimus spontano dovodi do egzacerbacije postojećih bolesti (kronični miokarditis u štakora, infekcije plazme i srca coxsackie-virusom u majmuna, infestacija kokcidijom probavnog sustava u patuljastih svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ovi nalazi su općenito zabilježeni pri razinama sistemske izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad nje, uz izuzetak nalaza u štakora koji se pojavio ispod razine terapijske izloženosti zbog visoke distribucije u tkivima.

U ispitivanjima učinaka lijeka na plodnost mužjaka štakora, morfologija testisa bila je promijenjena pri primjeni doza od 0,5 mg/kg i višim, a do smanjenja motiliteta spermija, broja glavica spermija i razine testosterona u plazmi došlo je pri primjeni doze od 5 mg/kg, koje se nalaze u terapijskom rasponu izloženosti, te koje su izazvale smanjenje plodnosti mužjaka. Nađeni su dokazi da su opisane promjene reverzibilne.

U ispitivanjima reprodukcije provedenim na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost ženki. Međutim, peroralne doze everolimusa u ženki štakora pri dozi od $\geq 0,1$ mg/kg (otprilike 4% AUC_{0-24h}) u bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) rezultirale su povećanjem u gubitku ploda prije implantacije.

Everolimus je prošao placentarnu barijeru i bio je toksičan za plod. U štakora izloženih sistemskim dozama nižim od terapijskih, everolimus se pokazao embryo/fetotoksičnim. Ovo se očitovalo smrtnošću i smanjenjem težine ploda. Pri primjeni doza od 0,3 i 0,9 mg/kg porasla je incidencija skeletnih varijacija i malformacija (npr. rascjepa prsne kosti). U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom učestalosti kasnih resorpcija zametka.

U ispitivanjima toksičnosti provedenim na mladim štakorima, sistemska toksičnost očitovala se usporenim dobivanjem na težini, smanjenjem unosa hrane i odgođenim postignućem nekih razvojnih obilježja, uz potpun ili djelomičan oporavak nakon obustavljanja tretmana. Uz mogući izuzetak promjena na leći, specifično uočenih u štakora (čija se mladunčad doimala podložnjom ovoj promjeni), razlika u osjetljivosti mladunčadi na tretman everolimusom u odnosu na odrasle životinje nije bilo. Ispitivanja toksičnosti na mladunčadi majmuna nisu otkrila nikakve značajne toksične učinke.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvatila sve značajne ishode genotoksičnosti nisu pokazala klastogenu, odnosno mutagenu aktivnost lijeka. Primjena everolimusa u trajanju do 2 godine, nije pokazala onkogeni potencijal u miševa odnosno štakora čak ni u najvišim dozama koje odgovaraju dozi 4,3 odnosno 0,2 puta višoj od procijenjene kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

butilhidroksitoluen (E321)
magnezijev stearat
laktoza hidrat
hipromeloza
krospovidon tipa A
manitol
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju

2 godine.

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju

3 godine.

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju

3 godine.

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju

3 godine.

Suspenzija spremna za uporabu stabilna je 30 minuta kada se koristi štrcaljka za usta ili unutar 60 minuta kada se koristi mala čaša. Suspenzija se mora popiti odmah nakon pripreme. Ako se ne popije unutar 30 minuta od pripreme kada se koristi štrcaljka za usta ili unutar 60 minuta kada se koristi mala čaša, suspenzija se mora baciti i mora se pripremiti nova suspenzija.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/poliamid/aluminij/PVC perforirani blister s jediničnim dozama koji sadrži 10 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju

Pakiranja sadrže 30 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju

Pakiranja sadrže 10 x 1, 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju

Pakiranja sadrže 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju

Pakiranja sadrže 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu i rukovanje

Uporaba štrcaljke za usta

Staviti propisanu dozu Votubia tableta za oralnu suspenziju u štrcaljku za usta od 10 ml s oznakama za doziranje u razmaku od 1 ml. Paziti da se ne premaši doza od ukupno 10 mg Votubia tableta za oralnu suspenziju po štrcaljki koristeći maksimalno 5 tableta za oralnu suspenziju. Ako je potrebna veća doza ili broj tableta, pripremiti za to dodatnu štrcaljku. Tablete za oralnu suspenziju se ne smiju lomiti ili drobiti. Uvući otprilike 5 ml vode i 4 ml zraka u štrcaljku. Napunjenu štrcaljku staviti u posudu (s vrhom okrenutim prema gore) na 3 minute dok se Votubia tablete za oralnu suspenziju ne suspendiraju. Nježno okretati štrcaljku 5 puta neposredno prije uporabe. Nakon primjene pripremljene suspenzije, uvući otprilike 5 ml vode i 4 ml zraka u istu štrcaljku i lagano promučkati sadržaj kako bi se suspendirale preostale čestice. Primijeniti cjelokupni sadržaj iz štrcaljke.

Uporaba male čaše

Staviti propisanu dozu Votubia tableta za oralnu suspenziju u malu čašu (maksimalne veličine od 100 ml) koja je prethodno napunjena s otprilike 25 ml vode. Paziti da se ne premaši doza od ukupno 10 mg Votubia tableta za oralnu suspenziju po čaši koristeći maksimalno 5 tableta za oralnu suspenziju. Ako je potrebna veća doza ili broj tableta, pripremiti za to dodatnu čašu. Tablete za oralnu suspenziju se ne smiju lomiti ili drobiti. Pričekati tri minute za suspendiranje. Sadržaj treba nježno žlicom promiješati i zatim odmah ispititi. Nakon primjene pripremljene suspenzije potrebno je dodati 25 ml vode i promiješati istom žlicom kako bi se suspendirale sve preostale čestice. Primijeniti cjelokupni sadržaj iz čaše.

Potpuni i ilustrirani skup uputa za uporabu nalazi se na kraju upute o lijeku, pod nazivom „Upute za uporabu“.

Važne upute za njegovatelje

Nije poznato do koje se mjere everolimus apsorbira putem topikalnog izlaganja. Njegovateljima se stoga savjetuje da izbjegavaju kontakt sa suspenzijom lijeka. Ruke treba temeljito oprati prije i nakon pripreme suspenzije.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju

EU/1/11/710/014-015

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. rujna 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objasnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Votubia 2,5 mg tablete
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 2,5 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER**

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 2,5 mg tablete
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Votubia 5 mg tablete
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

30 x 1 tableta
100 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 5 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER**

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 5 mg tablete
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Votubia 10 mg tablete
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 10 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 10 mg tablete
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

30 x 1 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Tablete se moraju otopiti u vodi prije primjene.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/710/016

30 x 1 tableta za oralnu suspenziju

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju, skraćena verzija [tbl. za oral. susp.] prihvaćena, ako je potrebno zbog tehničkih razloga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER**

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

10 x 1 tableta za oralnu suspenziju
30 x 1 tableta za oralnu suspenziju
100 x 1 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Tablete se moraju otopiti u vodi prije primjene.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/11/710/009 | 10 x 1 tableta za oralnu suspenziju |
| EU/1/11/710/010 | 30 x 1 tableta za oralnu suspenziju |
| EU/1/11/710/011 | 100 x 1 tableta za oralnu suspenziju |

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju, skraćena verzija [tbl. za oral. susp.] prihvaćena, ako je potrebno zbog tehničkih razloga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER**

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 3 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

30 x 1 tableta za oralnu suspenziju
100 x 1 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Tablete se moraju otopiti u vodi prije primjene.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/11/710/012 | 30 x 1 tableta za oralnu suspenziju |
| EU/1/11/710/013 | 100 x 1 tableta za oralnu suspenziju |

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju, skraćena verzija [tbl. za oral. susp.] prihvaćena, ako je potrebno zbog tehničkih razloga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER**

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

30 x 1 tableta za oralnu suspenziju
100 x 1 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Tablete se moraju otopiti u vodi prije primjene.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/11/710/014 | 30 x 1 tableta za oralnu suspenziju |
| EU/1/11/710/015 | 100 x 1 tableta za oralnu suspenziju |

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju, skraćena verzija [tbl. za oral. susp.] prihvaćena, ako je potrebno zbog tehničkih razloga

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
BLISTER**

1. NAZIV LIJEKA

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Votubia 2,5 mg tablete
Votubia 5 mg tablete
Votubia 10 mg tablete
everolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Votubia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Votubia
3. Kako uzimati lijek Votubia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Votubia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Votubia i za što se koristi

Votubia je lijek za liječenje tumora koji može blokirati rast pojedinih stanica u tijelu. Sadrži djelatnu tvar koja se zove everolimus, i koja može smanjiti veličinu tumora bubrega koji se zovu angiomiolipomi bubrega i tumora mozga koji se zovu subependimalni astrocitomi orijaških stanica (engl. *subependymal giant cell astrocytomas*, SEGA). Ove tumore uzrokuje urođeni poremećaj koji se naziva kompleks tuberozne skleroze (KTS).

Votubia tablete se koriste u liječenju:

- KTS-a s angiomiolipomom bubrega u odraslih osoba kojima nije potrebno hitno kirurško liječenje.
- SEGA-e povezane s KTS-om, u odraslih osoba i u djece za koje kirurško liječenje nije prikladno.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Votubia

Ako se liječite zbog KTS-a s angiomiolipomom bubrega, lijek Votubia će Vam propisati samo liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s KTS-om.

Ako se liječite zbog SEGA-e povezane s KTS-om, lijek Votubia će propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju oboljelih od SEGA-e te koji ima dostupne krvne pretrage koje mjere količinu lijeka Votubia u Vašoj krvi.

Pažljivo slijedite upute svog liječnika. One se mogu razlikovati od općenitih informacija sadržanih u ovoj Uputi. Imate li bilo kakvih pitanja o lijeku Votubia ili razlozima zbog kojih Vam je propisana, обратите se svome liječniku.

Nemojte uzimati lijek Votubia

- **ako ste alergični** na everolimus, njemu srodne tvari poput sirolimusa ili temsirolimusa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako ste ranije imali alergijske reakcije, potražite savjet liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Votubia:

- ako imate bilo kakvih problema s jetrom ili ako ste ikada imali neku bolest kojom je mogla biti zahvaćena jetra. U tom slučaju liječnik će Vam možda propisati drugačiju dozu lijeka Votubia ili prekinuti liječenje, bilo privremeno, bilo trajno.
- ako imate šećernu bolest (visoke razine šećera u krvi). Votubia može povisiti razinu šećera u krvi i pogoršati šećernu bolest. To može dovesti do potrebe za inzulinom i/ili oralnim antidijabeticima. Obavijestite svog liječnika ako pojačano žeđate ili ako češće mokrite.
- ako se trebate cijepiti tijekom liječenja lijekom Votubia, jer učinkovitost cijepljenja u tom slučaju može biti smanjena. Kada je riječ o djeci oboljeloj od SEGA-e, važno je razgovarati s liječnikom o ciklusu cijepljenja u dječjoj dobi prije započinjanja liječenja lijekom Votubia.
- ako imate visoki kolesterol. Votubia može povisiti razine kolesterol-a i/ili drugih masnoća u krvi.
- ako ste nedavno imali veći kirurški zahvat, ili ako imate nezacijeljenu ranu nakon kirurškog zahvata. Votubia može povećati rizik za probleme vezane uz cijeljenje rane.
- ako imate infekciju. Možda će biti potrebno liječiti infekciju prije početka liječenja lijekom Votubia.
- ako ste ranije imali hepatitis B, jer se može reaktivirati tijekom liječenja lijekom Votubia (pogledajte dio 4., „Moguće nuspojave“).
- ako ste primili ili trebate primiti terapiju zračenjem.

Votubia također može:

- uzrokovati ranice u ustima (oralne ulceracije).
- oslabiti Vaš imunološki sustav. Zbog toga možete biti u opasnosti od infekcije dok uzimate lijek Votubia. Dobijete li vrućicu ili druge znakove infekcije, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Neke infekcije mogu biti teške i imati smrtnе posljedice u odraslih i djece.
- utjecati na funkciju bubrega. Stoga će Vam liječnik pratiti funkciju bubrega dok uzimate lijek Votubia.
- uzrokovati nedostatak zraka, kašalj i vrućicu (pogledajte dio 4., „Moguće nuspojave“).
- izazvati komplikacije terapije zračenjem. Teške komplikacije terapije zračenjem (poput nedostatka zraka, mučnine, proljeva, kožnih osipa, bolnost u ustima, desnima i grlu), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, primjećene su u nekim bolesnika koji su uzimali everolimus u isto vrijeme dok su primali terapiju zračenjem ili koji su uzimali everolimus kratko vrijeme nakon primanja terapije zračenjem. Osim toga, tzv. sindrom upalne reakcije ozračenog područja (koji obuhvaća crvenilo kože ili upalu pluća na mjestu prethodne terapije zračenjem) prijavljen je u bolesnika koji su primali terapiju zračenjem u prošlosti. Obavijestite svog liječnika ako je planirano da primite terapiju zračenjem u bliskoj budućnosti ili ako ste ranije primali terapiju zračenjem.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primjetite navedene simptome.

Prije početka, a i redovito tijekom liječenja, bit će upućeni na krvne pretrage. Time se provjerava količina krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica) u Vašem organizmu i tako utvrđuje ima li Votubia kakvog neželjenog učinka na spomenute stanice. Krvne pretrage bit će učinjene i u cilju provjere funkcije Vaših bubrega (određivanjem razine kreatinina, uree u krvi ili bjelančevina u mokraći) i funkcije Vaše jetre (određivanjem razine transaminaza) te provjere razina šećera i masnoća u Vašoj krvi. Ovo je stoga što Votubia može utjecati na sve gore navedeno.

Ako primate lijek Votubia za liječenje SEGA-e povezane s KTS-om, redovite krvne pretrage nužne su i zato da bi se izmjerila količina lijeka Votubia u Vašoj krvi, što će Vašem liječniku pomoći da odluči koliko lijeka Votubia trebate uzimati.

Djeca i adolescenti

Votubia se smije koristiti u djece i adolescenata sa SEGA-om povezanim s KTS-om.

Votubia se ne smije koristiti u djece ili adolescenata s KTS-om koji imaju angiomiolipom bubrega bez SEGA-e, budući da nije bila ispitivana u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Votubia

Votubia može utjecati na mehanizam djelovanja nekih drugih lijekova. Uzimate li istodobno s lijekom Votubia i druge lijekove, Vaš liječnik će dozu lijeka Votubia ili tih drugih lijekova možda morati promijeniti.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rizik od nuspojava povezanih s liječenjem lijekom Votubia mogu povećati:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili flukonazol i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija.
- klaritromicin, telitromicin ili eritromicin, antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- ritonavir i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.
- verapamil ili diltiazem koji se koriste za liječenje bolesti srca ili visokog krvnog tlaka.
- dronedaron, lijek koji se koristi kao pomoć u regulaciji rada Vašeg srca.
- ciklosporin, lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja presađenoga organa.
- imatinib, lijek koji zaustavlja rast abnormalnih stanica.
- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (poput ramiprila) koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih kardiovaskularnih problema.
- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Učinkovitost lijeka Votubia mogu umanjiti:

- rifampicin koji se koristi za liječenje tuberkuloze.
- efavirenz ili nevirapin koji se koriste za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi u liječenju depresije i drugih stanja.
- deksametazon, kortikosteroid koji se koristi za liječenje niza stanja, uključujući upale i poremećaje imunološkoga sustava.
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital i drugi antiepileptici koji se koriste za sprječavanje konvulzija ili napadaja.

Tijekom liječenja lijekom Votubia, sve gore navedene lijekove potrebno je izbjegavati. Uzimate li bilo koji od njih, Vaš liječnik može odlučiti propisati Vam neki drugi lijek ili izmijeniti Vašu dozu lijeka Votubia.

Uzimate li neki od antiepileptika, promjena u dozi antiepileptika (bilo njezino povišenje, bilo njezino sniženje) može nametnuti potrebu za promjenom doze lijeka Votubia koju uzimate. O tome će odlučiti Vaš liječnik. Ukoliko dođe do promjene doze Vašega antiepileptika, molimo da o tome obavijestite svoga liječnika.

Votubia s hranom i pićem

Tijekom liječenja lijekom Votubia izbjegavajte konzumaciju grejpova i soka od grejpova. To može povećati količinu lijeka Votubia u krvi, čak i do razine koja je opasna.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Votubia može naštetiti nerođenom djetetu te se ne preporučuje tijekom trudnoće. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Tijekom liječenja te do 8 tjedana po završetku liječenja, žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju provoditi visoko učinkovitu kontracepciju. Ukoliko, unatoč ovim mjerama, mislite da ste mogli ostati u drugom stanju, posavjetujte se sa svojim liječnikom **prije** nego nastavite uzimati lijek Votubia.

Dojenje

Votubia može našteti dojenčetu. Tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Votubia ne smijete dojiti. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Plodnost

Votubia može utjecati na plodnost muškaraca i žena. Ukoliko želite imati djecu, porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Osjećate li se neobično umorno (umor je česta nuspojava liječenja), posebno oprezno upravljajte motornim vozilima, odnosno rukujte strojevima.

Votubia sadrži laktozu

Votubia sadrži laktozu (mlječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, обратите se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Votubia

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Postoje Votubia tablete i Votubia tablete za oralnu suspenziju. Dosljedno uzimajte samo tablete ili samo tablete za oralnu suspenziju, nikad kombinaciju obje. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Votubia uzeti

Ako uzimate lijek Votubia za liječenje KTS-a s angiomolipomom bubrega, uobičajena doza je 10 mg koja se uzima jedanput dnevno.

Liječnik će Vam možda preporučiti višu ili nižu dozu na temelju Vaših individualnih potreba u liječenju, primjerice ako imate problema s jetrom ili ako uzimate određene druge lijekove uz lijek Votubia.

Ako uzimate lijek Votubia za liječenje KTS-a sa SEGA-om, dozu lijeka Votubia koju morate uzimati odredit će Vaš liječnik na temelju:

- Vaše dobi
- veličine Vašega tijela
- zdravlja Vaše jetre
- drugih lijekova koje uzimate.

Tijekom liječenja lijekom Votubia obavljat ćete krvne pretrage. Time će se mjeriti količina lijeka Votubia u krvi i određivati dnevna doza lijeka koja Vam najbolje odgovara.

Jave li se za trajanja liječenja lijekom Votubia u Vas određene nuspojave (vidjeti dio 4.), Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu lijeka ili prekinuti liječenje, bilo privremeno, bilo trajno.

Kako uzimati ovaj lijek

- Uzimajte Votubia tablete jednom dnevno.
- Uzimajte ih svakoga dana u isto vrijeme.
- Možete ih uzimati uz obrok ili bez njega, ali to morate činiti na isti način svaki dan.

Tablete progutajte s čašom vode. Tablete nemojte žvakati niti drobiti. Ako uzimate Votubia tablete za liječenje KTS-a sa SEGA-om i ako tablete ne možete progutati, možete ih otopiti u čaši vode:

- Potreban broj tableta ubacite u čašu vode (približno 30 ml).
- Sadržaj čaše lagano mijesajte sve dok se tablete ne otope (otprilike 7 minuta) te sadržaj čaše potom odmah popijte.
- Čašu iznova napunite istom količinom vode (približno 30 ml), lagano izmiješajte ostatke sadržaja i popijte cijelu količinu, kako biste bili sigurni da ste uzeli punu dozu Votubia tableta.
- Po potrebi popijte još vode kako biste iz usne šupljine isprali ostatke lijeka.

Posebne upute za njegovatelje

Njegovateljima se savjetuje da izbjegavaju kontakt sa suspenzijom Votubia tableta. Ruke treba temeljito oprati prije i nakon pripreme suspenzije.

Ako uzmete više lijeka Votubia nego što ste trebali

- Ako ste uzeli previše lijeka Votubia ili je netko drugi zabunom popio Vaše tablete, odmah se javite liječniku ili otiđite u bolnicu. Može biti potrebno hitno liječenje.
- Sa sobom ponesite originalno pakiranje i ovu Uputu o lijeku, kako bi liječnik znao što je uzeto.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Votubia

Propustite li uzeti dozu lijeka, sljedeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako prestanete uzimati lijek Votubia

Nemojte prestati uzimati Votubia tablete sve dok Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati lijek Votubia i odmah potražite liječničku pomoć ako Vi ili Vaše dijete osjetite bilo koji od sljedećih znakova alergijske rekacije:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usnica, jezika ili vrata (znakovi angioedema)
- jak svrbež kože, s crvenim osipom ili ispupčenim kvržicama

Ozbiljne nuspojave lijeka Votubia uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- Vrućica, kašalj, otežano disanje, zviždanje pri disanju (znakovi upale pluća uzrokovane infekcijom, poznate i pod nazivom pneumonija)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- Oticanje, osjećaj težine ili zategnutosti, bol, ograničena pokretljivost dijelova tijela (to se može pojaviti bilo gdje u tijelu te je potencijalno znak nenormalnog nakupljanja tekućine u mekom tkivu zbog blokade limfnog sustava, također poznato pod nazivom limfedem)
- Osip, svrbež, koprivnjača, otežano disanje ili gutanje, omaglica (znakovi ozbiljne alergijske reakcije, poznate i pod nazivom preosjetljivost)
- Vrućica, kašalj, otežano disanje, zviždanje pri disanju (znakovi upale pluća, poznate i pod nazivom pneumonitis)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- Osip s malim mjehurićima ispunjenim tekućinom, koji se javlja na zacrvenjenoj koži (znakovi virusne infekcije koja potencijalno može biti teška, poznate i pod nazivom herpes zoster)
- Vrućica, zimica, ubrzano disanje i otkucaji srca, osip te moguća smetenost i dezorientiranost (znakovi ozbiljne infekcije, poznate i pod nazivom sepsa)

Ako osjetite bilo koju od nuspojava, odmah obavijestite svog liječnika, jer posljedice mogu biti opasne po život.

Druge moguće nuspojave lijeka Votubia uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- Grlobolja i curenje nosa (nazofaringitis)
- Glavobolja, tlak u području očiju, nosa ili obraza (znakovi upale sinusa i nosnih puteva, poznate i pod nazivom sinusitis)
- Infekcija mokraćnog sustava
- Povišena razina lipida (masnoća) u krvi (hiperkolesterolemija)
- Smanjenje apetita
- Glavobolja
- Kašalj
- Ranice u ustima
- Proljev
- Povraćanje
- Akne
- Kožni osip
- Umor
- Vrućica
- Menstrualni poremećaji kao što su izostanak menstruacije (amenoreja) ili neredovite mjesečnice
- Grlobolja (faringitis)
- Glavobolja, omaglica, znakovi visokog krvnog tlaka (hipertenzije)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- Infekcija srednjeg uha
- Otečeno zubno meso koje krvari (znakovi upale zubnog mesa, poznate i pod nazivom gingivitis)
- Upala kože (celulitis)
- Visoka razina lipida (masnoća) u krvi (hiperlipidemija, povišeni trigliceridi)
- Niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)
- Umor, nedostatak zraka, omaglica, bljedilo kože (znakovi niske razine crvenih krvnih stanica, poznate i pod nazivom anemija)
- Vrućica, grlobolja ili ranice u ustima zbog infekcija (znakovi niske razine bijelih krvnih stanica, poznate i pod nazivima leukopenija, limfopenija, neutropenija)
- Spontano krvarenje ili pojava modrica (znakovi niske razine krvnih pločica, poznate i pod nazivom trombocitopenija)
- Bol u ustima
- Krvarenje iz nosa (epistaksia)
- Nelagoda u želucu (mučnina)
- Bol u trbuhi
- Teška bol u području donjeg dijela trbuha i zdjelice koja može biti oštra, uz menstrualne nepravilnosti (ciste na jajnicima)
- Povećana količina plinova u crijevima (flatulencija)
- Zatvor
- Bol u trbuhi, mučnina, povraćanje, proljev, oticanje i nadutost trbuha (znakovi upale sluznice želuca, poznate i pod nazivom gastritis ili virusni gastroenteritis)
- Suhoća kože, svrbež (pruritus)
- Upalno stanje kože karakterizirano crvenilom, svrbežom, cistama punjenim tekućinom iz kojih curi iscijedak i koje postaju ljuskave, krastave ili stvrđnute (akneiformni dermatitis)
- Gubitak kose (alopecija)
- Bjelančevine u mokraći
- Menstrualni poremećaji kao što su obilne menstruacije (menoragija) ili vaginalno krvarenje
- Poremećaj spavanja (nesanica)
- Razdražljivost
- Agresivnost
- Visoka razina enzima u krvi koji se naziva laktat dehidrogenaza i koji pruža informaciju o zdravlju određenih organa
- Visoka razina hormona koji potiče ovulaciju (povišeni luteinizirajući hormon u krvi)
- Gubitak tjelesne težine

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- Grčevi u mišićima, vrućica, crvenkasto-smeđa mokraća, što mogu biti simptomi mišićnog poremećaja (rabdomiolize)
- Kašalj sa iskašljajem, bol u prsimu, vrućica (znakovi upale dišnih puteva, poznate i pod nazivom virusni bronhitis)
- Promijenjen osjet okusa (disgeuzija)
- Menstrualni poremećaj kao što je kašnjenje menstruacije
- Visoka razina ženskog spolnog hormona (povišeni folikulostimulirajući hormon u krvi)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Reakcija na mjestu primjene prethodne terapije zračenjem, npr. crvenilo kože ili upala pluća (tzv. sindrom upalne reakcije ozračenog područja)
- Pogoršanje nuspojava vezanih uz terapiju zračenjem

**Ako navedene nuspojave postanu teške, molimo obavijestite Vašeg liječnika i/ili ljekarnika.
Većina nuspojava su blage do umjerene te će općenito nestati ako se Vaše liječenje prekine na par dana.**

Sljedeće su nuspojave zabilježene u bolesnika koji su uzimali everolimus za liječenje bolesti koje nisu KTS:

- Poremećaji bubrega: promijenjena učestalost ili izostanak mokrenja mogu biti simptomi zatajenja bubrega i bili su zabilježeni u nekih bolesnika koji su primali everolimus. Ostali simptomi mogu uključivati poremećene nalaze funkcije bubrega (porast kreatinina).
- Simptomi zatajenja srca kao što su nedostatak zraka, otežano disanje u ležećem položaju, oticanje stopala ili nogu
- Blokada ili začpljenje krvnih žila (vena) u nozi (duboka tromboza vena). Simptomi mogu uključivati oticanje i/ili bol u jednoj od Vaših nogu, obično u listu, crvenilo ili toplu kožu na zahvaćenom dijelu
- Poteškoće sa zacjeljivanjem rana
- Visoke razine šećera u krvi (hiperglikemija)

U nekih bolesnika liječenih everolimusom uočena je reaktivacija hepatitisa B. Ukoliko se tijekom liječenja u Vas jave simptomi hepatitisa B, obavijestite o tome svoga liječnika. Prvi simptomi mogu uključivati vrućicu, osip na koži, bol i upalu u zglobovima. Ostali simptomi mogu biti umor, gubitak apetita, mučnina, žutica (žutilo kože) i bol u gornjem desnom dijelu trbuha. Blijeda stolica ili tamna mokraća također mogu biti znakovi hepatitisa.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Votubia

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
- Blister otvorite neposredno prije uzimanja Votubia tableta.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Votubia tablete sadrže

- Djelatna tvar je everolimus.
Jedna Votubia 2,5 mg tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.
Jedna Votubia 5 mg tableta sadrži 5 mg everolimusa.
Jedna Votubia 10 mg tableta sadrži 10 mg everolimusa.
- Drugi sastojci su butilhidroksitoluen (E321), magnezijev stearat, laktosa hidrat, hipromeloza, krospovidon tipa A, bezvodna laktosa (pogledajte dio 2., „Votubia sadrži laktozu“).

Kako Votubia tablete izgledaju i sadržaj pakiranja

Votubia 2,5 mg tablete su bijele do žućkaste izdužene tablete. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „LCL“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 5 mg tablete su bijele do žućkaste izdužene tablete. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „5“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 10 mg tablete su bijele do žućkaste izdužene tablete. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „UHE“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 2,5 mg tablete dostupne su u pakiranjima od 10 x 1, 30 x 1 ili 100 x 1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1 tabletu.

Votubia 5 mg tablete dostupne su u pakiranjima od 30 x 1 ili 100 x 1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1 tabletu.

Votubia 10 mg tablete dostupne su u pakiranjima od 10 x 1, 30 x 1 ili 100 x 1 tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1 tabletu.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili sve jačine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

Proizvodač

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španjolska

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberg

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju
Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju
Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju
Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju
everolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Votubia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Votubia
3. Kako uzimati lijek Votubia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Votubia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Votubia i za što se koristi

Votubia tablete za oralnu suspenziju sadrže djelatnu tvar zvanu everolimus. On se koristi za liječenje djece u dobi od 2 i više godina te odraslih osoba s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarne generalizacije (epilepsije) koji su povezani s genetskim poremećajem pod nazivom kompleks tuberozne skleroze (KTS) i koji se ne kontroliraju drugim antiepilepticima. Parcijalni napadaji započinju samo zahvaćanjem jedne strane mozga, ali se mogu proširiti i zahvatiti veća područja na obje strane mozga (pod nazivom „sekundarna generalizacija“). Votubia tablete za oralnu suspenziju daju se zajedno s drugim lijekovima za epilepsiju.

Votubia je i lijek za liječenje tumora koji može blokirati rast pojedinih stanica u tijelu. Može smanjiti veličinu tumora mozga koji se zovu subependimalni astrocitomi orijaških stanica (engl. *subependymal giant cell astrocytomas, SEGA*), a koje također uzrokuje KTS.

Votubia tablete za oralnu suspenziju se koriste u liječenju SEGA-e povezane s KTS-om u odraslih osoba i u djece za koje kirurško liječenje nije prikladno.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Votubia

Lijek Votubia će propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju oboljelih od SEGA-e ili napadaja te koji ima dostupne krvne pretrage koje mjere količinu lijeka Votubia u Vašoj krvi.

Pažljivo slijedite upute svog liječnika. One se mogu razlikovati od općenitih informacija sadržanih u ovoj Uputi. Imate li bilo kakvih pitanja o lijeku Votubia ili razlozima zbog kojih Vam je propisana, обратите se svome liječniku.

Nemojte uzimati lijek Votubia

- **ako ste alergični** na everolimus, njemu srodne tvari poput sirolimusa ili temsirolimusa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako ste ranije imali alergijske reakcije, potražite savjet liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Votubia:

- ako imate bilo kakvih problema s jetrom ili ako ste ikada imali neku bolest kojom je mogla biti zahvaćena jetra. U tom slučaju liječnik će Vam možda propisati drugačiju dozu lijeka Votubia ili prekinuti liječenje, bilo privremeno, bilo trajno.
- ako imate šećernu bolest (visoke razine šećera u krvi). Votubia može povisiti razinu šećera u krvi i pogoršati šećernu bolest. To može dovesti do potrebe za inzulinom i/ili oralnim antidijabeticima. Obavijestite svog liječnika ako pojačano žeđate ili ako češće mokrite.
- ako se trebate cijepiti tijekom liječenja lijekom Votubia, jer učinkovitost cijepljenja u tom slučaju može biti smanjena. Kada je riječ o djeci oboljeloj od SEGA-e ili napadaja, važno je razgovarati s liječnikom o ciklusu cijepljenja u dječjoj dobi prije započinjanja liječenja lijekom Votubia.
- ako imate visoki kolesterol. Votubia može povisiti razine kolesterol-a i/ili drugih masnoća u krvi.
- ako ste nedavno imali veći kirurški zahvat, ili ako imate nezacijeljenu ranu nakon kirurškog zahvata. Votubia može povećati rizik za probleme vezane uz cijeljenje rane.
- ako imate infekciju. Možda će biti potrebno liječiti infekciju prije početka liječenja lijekom Votubia.
- ako ste ranije imali hepatitis B, jer se može reaktivirati tijekom liječenja lijekom Votubia (pogledajte dio 4., „Moguće nuspojave“).
- ako ste primili ili trebate primiti terapiju zračenjem.

Votubia također može:

- uzrokovati ranice u ustima (oralne ulceracije).
- oslabiti Vaš imunološki sustav. Zbog toga možete biti u opasnosti od infekcije dok uzimate lijek Votubia. Dobijete li vrućicu ili druge znakove infekcije, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Neke infekcije mogu biti teške i imati smrtnе posljedice u odraslih i djece.
- utjecati na funkciju bubrega. Stoga će Vam liječnik pratiti funkciju bubrega dok uzimate lijek Votubia.
- uzrokovati nedostatak zraka, kašalj i vrućicu (pogledajte dio 4., „Moguće nuspojave“).
- izazvati komplikacije terapije zračenjem. Teške komplikacije terapije zračenjem (poput nedostatka zraka, mučnine, proljeva, kožnih osipa, bolnost u ustima, desnima i grlu), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, primjećene su u nekim bolesnika koji su uzimali everolimus u isto vrijeme dok su primali terapiju zračenjem ili koji su uzimali everolimus kratko vrijeme nakon primanja terapije zračenjem. Osim toga, tzv. sindrom upalne reakcije ozračenog područja (koji obuhvaća crvenilo kože ili upalu pluća na mjestu prethodne terapije zračenjem) prijavljen je u bolesnika koji su primali terapiju zračenjem u prošlosti. Obavijestite svog liječnika ako je planirano da primite terapiju zračenjem u bliskoj budućnosti ili ako ste ranije primali terapiju zračenjem.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primjetite navedene simptome.

Prije početka, a i redovito tijekom liječenja, bit će upućeni na krvne pretrage. Time se provjerava količina krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica) u Vašem organizmu i tako utvrđuje ima li Votubia kakvog neželjenog učinka na spomenute stanice. Krvne pretrage bit će učinjene i u cilju provjere funkcije Vaših bubrega (određivanjem razine kreatinina, uree u krvi ili bjelančevina u mokraći) i funkcije Vaše jetre (određivanjem razine transaminaza) te provjere razina šećera i masnoća u Vašoj krvi. Ovo je stoga što Votubia može utjecati na sve gore navedeno.

Redovite krvne pretrage nužne su i zato da bi se izmjerila količina lijeka Votubia u Vašoj krvi, što će Vašem liječniku pomoći da odluči koliko lijeka Votubia trebate uzimati.

Djeca i adolescenti

Votubia se može koristiti u djece i adolescenata sa SEGA-om povezanim s KTS-om.

Votubia se ne smije koristiti u djece mlađe od 2 godine s KTS-om i napadajima.

Drugi lijekovi i Votubia

Votubia može utjecati na mehanizam djelovanja nekih drugih lijekova. Uzimate li istodobno s lijekom Votubia i druge lijekove, Vaš liječnik će dozu lijeka Votubia ili tih drugih lijekova možda morati promijeniti.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rizik od nuspojava povezanih s liječenjem lijekom Votubia mogu povećati:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili flukonazol i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija.
- klaritromicin, telitromicin ili eritromicin, antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- ritonavir i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.
- verapamil ili diltiazem koji se koriste za liječenje bolesti srca ili visokog krvnog tlaka.
- dronedaron, lijek koji se koristi kao pomoć u regulaciji rada Vašeg srca.
- ciklosporin, lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja presađenoga organa.
- imatinib, lijek koji zaustavlja rast abnormalnih stanica.
- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (poput ramiprila) koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih kardiovaskularnih problema.
- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Učinkovitost lijeka Votubia mogu umanjiti:

- rifampicin koji se koristi za liječenje tuberkuloze.
- efavirenz ili nevirapin koji se koriste za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi u liječenju depresije i drugih stanja.
- deksametazon, kortikosteroid koji se koristi za liječenje niza stanja, uključujući upale i poremećaje imunološkoga sustava.
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital i drugi antiepileptici koji se koriste za sprječavanje konvulzija ili napadaja.

Tijekom liječenja lijekom Votubia, sve gore navedene lijekove potrebno je izbjegavati. Uzimate li bilo koji od njih, Vaš liječnik može odlučiti propisati Vam neki drugi lijek ili izmijeniti Vašu dozu lijeka Votubia.

Uzimate li neki od antiepileptika, promjena u dozi antiepileptika (bilo njezino povišenje, bilo njezino sniženje) može nametnuti potrebu za promjenom doze lijeka Votubia koju uzimate. O tome će odlučiti Vaš liječnik. Ukoliko dođe do promjene doze Vašega antiepileptika, molimo da o tome obavijestite svoga liječnika.

Ako ste na posebnoj vrsti prehrane radi smanjenja učestalosti Vaših napadaja, molimo da o tome obavijestite Vašeg liječnika prije uzimanja lijeka Votubia.

Votubia s hranom i pićem

Tijekom liječenja lijekom Votubia izbjegavajte konzumaciju grejpa i soka od grejpa. To može povećati količinu lijeka Votubia u krvi, čak i do razine koja je opasna.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Votubia može naštetiti nerođenom djetetu te se ne preporučuje tijekom trudnoće. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Tijekom liječenja te do 8 tjedana po završetku liječenja, žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju provoditi visoko učinkovitu kontracepciju. Ukoliko, unatoč ovim mjerama, mislite da ste mogli ostati u drugom stanju, posavjetujte se sa svojim liječnikom **prije** nego nastavite uzimati lijek Votubia.

Dojenje

Votubia može našteti dojenčetu. Tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze lijeka Votubia ne smijete dojiti. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Plodnost

Votubia može utjecati na plodnost muškaraca i žena. Ukoliko želite imati djecu, porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Osjećate li se neobično umorno (umor je česta nuspojava liječenja), posebno oprezno upravljajte motornim vozilima, odnosno rukujte strojevima.

Votubia sadrži laktozu

Votubia sadrži laktozu (mlječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, обратите se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati lijek Votubia

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Postoje Votubia tablete i Votubia tablete za oralnu suspenziju. Dosljedno uzimajte samo tablete ili samo tablete za oralnu suspenziju, nikad kombinaciju obje. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Votubia uzeti

Dozu lijeka Votubia koju morate uzimati odredit će Vaš liječnik na temelju:

- Vaše dobi
- veličine Vašega tijela
- zdravlja Vaše jetre
- drugih lijekova koje uzimate.

Tijekom liječenja lijekom Votubia obavljat ćete krvne pretrage. Time će se mjeriti količina lijeka Votubia u krvi i određivati dnevna doza lijeka koja Vam najbolje odgovara.

Jave li se za trajanja liječenja lijekom Votubia u Vas određene nuspojave (vidjeti dio 4.), Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu lijeka ili prekinuti liječenje, bilo privremeno, bilo trajno.

Kako uzimati ovaj lijek

- Uzimajte Votubia tablete za oralnu suspenziju jednom dnevno.
- Uzimajte ih svakoga dana u isto vrijeme.
- Možete ih uzimati uz obrok ili bez njega, ali to morate činiti na isti način svaki dan.

Uzimajte Votubia tablete za oralnu suspenziju samo kao oralnu suspenziju

Nemojte žvakati ili drobiti tablete za oralnu suspenziju. Nemojte ih gutati cijele. Tablete za oralnu suspenziju morate pomiješati s vodom kako biste dobili zamućenu tekućinu (koja se naziva oralna suspenzija).

Kako pripremiti i uzeti oralnu suspenziju

Pripremite oralnu suspenziju miješanjem tableta za oralnu suspenziju s vodom ili u štrcaljki za usta ili u maloj čaši. Suspenziju morate popiti odmah nakon pripreme. Ako ju ne popijete unutar 30 minuta od pripreme ako koristite štrcaljku za usta ili unutar 60 minuta od pripreme ako koristite malu čašu, bacite ju i pripremite novu suspenziju. Molimo pročitajte detaljne upute o primjeni lijeka na kraju ove upute da biste saznali kako to učiniti. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni.

Posebne upute za njegovatelje

Njegovateljima se savjetuje da izbjegavaju kontakt sa suspenzijom Votubia tableta za oralnu suspenziju. Ruke treba temeljito oprati prije i nakon pripreme suspenzije.

Ako uzmete više lijeka Votubia nego što ste trebali

- Ako ste uzeli previše lijeka Votubia ili je netko drugi zabunom popio Vaše tablete za oralnu suspenziju, odmah se javite liječniku ili otidite u bolnicu. Može biti potrebno hitno liječenje.
- Sa sobom ponesite originalno pakiranje i ovu Uputu o lijeku, kako bi liječnik znao što je uzeto.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Votubia

Propustite li uzeti dozu lijeka, sljedeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete za oralnu suspenziju.

Ako prestanete uzimati lijek Votubia

Nemojte prestati uzimati Votubia tablete za oralnu suspenziju sve dok Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati lijek Votubia i odmah potražite liječničku pomoć ako Vi ili Vaše dijete osjetite bilo koji od sljedećih znakova alergijske rekacije:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usnica, jezika ili vrata (znakovi angioedema)
- jak svrbež kože, s crvenim osipom ili ispupčenim kvržicama

Ozbiljne nuspojave lijeka Votubia uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- Vrućica, kašalj, otežano disanje, zviždanje pri disanju (znakovi upale pluća uzrokovane infekcijom, poznate i pod nazivom pneumonija)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- Oticanje, osjećaj težine ili zategnutosti, bol, ograničena pokretljivost dijelova tijela (to se može pojaviti bilo gdje u tijelu te je potencijalno znak nenormalnog nakupljanja tekućine u mekom tkivu zbog blokade limfnog sustava, također poznato pod nazivom limfedem)
- Osip, svrbež, koprivnjača, otežano disanje ili gutanje, omaglica (znakovi ozbiljne alergijske reakcije, poznate i pod nazivom preosjetljivost)
- Vrućica, kašalj, otežano disanje, zviždanje pri disanju (znakovi upale pluća, poznate i pod nazivom pneumonitis)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- Osip s malim mjehurićima ispunjenim tekućinom, koji se javlja na zacrvenjenoj koži (znakovi virusne infekcije koja potencijalno može biti teška, poznate i pod nazivom herpes zoster)
- Vrućica, zimica, ubrzano disanje i otkucaji srca, osip te moguća smetenost i dezorientiranost (znakovi ozbiljne infekcije, poznate i pod nazivom sepsa)

Ako osjetite bilo koju od nuspojava, odmah obavijestite svog liječnika, jer posljedice mogu biti opasne po život.

Druge moguće nuspojave lijeka Votubia uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- Grlobolja i curenje nosa (nazofaringitis)
- Glavobolja, tlak u području očiju, nosa ili obraza (znakovi upale sinusa i nosnih puteva, poznate i pod nazivom sinusitis)
- Infekcija mokraćnog sustava
- Povišena razina lipida (masnoća) u krvi (hiperkolesterolemija)
- Smanjenje apetita
- Glavobolja
- Kašalj
- Ranice u ustima
- Proljev
- Povraćanje
- Akne
- Kožni osip
- Umor
- Vrućica
- Menstrualni poremećaji kao što su izostanak menstruacije (amenoreja) ili neredovite mjesečnice
- Grlobolja (faringitis)
- Glavobolja, omaglica, znakovi visokog krvnog tlaka (hipertenzije)

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- Infekcija srednjeg uha
- Otečeno zubno meso koje krvari (znakovi upale zubnog mesa, poznate i pod nazivom gingivitis)
- Upala kože (celulitis)
- Visoka razina lipida (masnoća) u krvi (hiperlipidemija, povišeni trigliceridi)
- Niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)
- Umor, nedostatak zraka, omaglica, bljedilo kože (znakovi niske razine crvenih krvnih stanica, poznate i pod nazivom anemija)
- Vrućica, grlobolja ili ranice u ustima zbog infekcija (znakovi niske razine bijelih krvnih stanica, poznate i pod nazivima leukopenija, limfopenija, neutropenija)
- Spontano krvarenje ili pojava modrica (znakovi niske razine krvnih pločica, poznate i pod nazivom trombocitopenija)
- Bol u ustima
- Krvarenje iz nosa (epistaksia)
- Nelagoda u želucu (mučnina)
- Bol u trbuhi
- Teška bol u području donjeg dijela trbuha i zdjelice koja može biti oštra, uz menstrualne nepravilnosti (ciste na jajnicima)
- Povećana količina plinova u crijevima (flatulencija)
- Zatvor
- Bol u trbuhi, mučnina, povraćanje, proljev, oticanje i nadutost trbuha (znakovi upale sluznice želuca, poznate i pod nazivom gastritis ili virusni gastroenteritis)
- Suhoca kože, svrbež (pruritus)
- Upalno stanje kože karakterizirano crvenilom, svrbežom, cistama punjenim tekućinom iz kojih curi iscijedak i koje postaju ljuskave, krastave ili stvrđnute (akneiformni dermatitis)
- Gubitak kose (alopecija)
- Bjelančevine u mokraći
- Menstrualni poremećaji kao što su obilne menstruacije (menoragija) ili vaginalno krvarenje
- Poremećaj spavanja (nesanica)
- Razdražljivost
- Agresivnost
- Visoka razina enzima u krvi koji se naziva laktat dehidrogenaza i koji pruža informaciju o zdravlju određenih organa
- Visoka razina hormona koji potiče ovulaciju (povišeni luteinizirajući hormon u krvi)
- Gubitak tjelesne težine

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- Grčevi u mišićima, vrućica, crvenkasto-smeđa mokraća, što mogu biti simptomi mišićnog poremećaja (rabdomiolize)
- Kašalj sa iskašljajem, bol u prsimu, vrućica (znakovi upale dišnih puteva, poznate i pod nazivom virusni bronhitis)
- Promijenjen osjet okusa (disgeuzija)
- Menstrualni poremećaj kao što je kašnjenje menstruacije
- Visoka razina ženskog spolnog hormona (povišeni folikulostimulirajući hormon u krvi)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Reakcija na mjestu primjene prethodne terapije zračenjem, npr. crvenilo kože ili upala pluća (tzv. sindrom upalne reakcije ozračenog područja)
- Pogoršanje nuspojava vezanih uz terapiju zračenjem

**Ako navedene nuspojave postanu teške, molimo obavijestite Vašeg liječnika i/ili ljekarnika.
Većina nuspojava su blage do umjerene te će općenito nestati ako se Vaše liječenje prekine na par dana.**

Sljedeće su nuspojave zabilježene u bolesnika koji su uzimali everolimus za liječenje bolesti koje nisu KTS:

- Poremećaji bubrega: promijenjena učestalost ili izostanak mokrenja mogu biti simptomi zatajenja bubrega i bili su zabilježeni u nekih bolesnika koji su primali everolimus. Ostali simptomi mogu uključivati poremećene nalaze funkcije bubrega (porast kreatinina).
- Simptomi zatajenja srca kao što su nedostatak zraka, otežano disanje u ležećem položaju, oticanje stopala ili nogu
- Blokada ili začpljenje krvnih žila (vena) u nozi (duboka tromboza vena). Simptomi mogu uključivati oticanje i/ili bol u jednoj od Vaših nogu, obično u listu, crvenilo ili toplu kožu na zahvaćenom dijelu
- Poteškoće sa zacjeljivanjem rana
- Visoke razine šećera u krvi (hiperglikemija)

U nekih bolesnika liječenih everolimusom uočena je reaktivacija hepatitisa B. Ukoliko se tijekom liječenja u Vas jave simptomi hepatitisa B, obavijestite o tome svoga liječnika. Prvi simptomi mogu uključivati vrućicu, osip na koži, bol i upalu u zglobovima. Ostali simptomi mogu biti umor, gubitak apetita, mučnina, žutica (žutilo kože) i bol u gornjem desnom dijelu trbuha. Blijeda stolica ili tamna mokraća također mogu biti znakovi hepatitisa.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Votubia

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
- Blister otvorite neposredno prije uzimanja Votubia tableta za oralnu suspenziju.
- Suspenzija spremna za uporabu stabilna je 60 minuta. Suspenziju se mora popiti odmah nakon pripreme. Ako ju ne popijete unutar 60 minuta, bacite ju i pripremite novu suspenziju.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Votubia tablete za oralnu suspenziju sadrže

- Djelatna tvar je everolimus.
Jedna Votubia 1 mg tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 mg everolimusa.
Jedna Votubia 2 mg tableta za oralnu suspenziju sadrži 2 mg everolimusa.
Jedna Votubia 3 mg tableta za oralnu suspenziju sadrži 3 mg everolimusa.
Jedna Votubia 5 mg tableta za oralnu suspenziju sadrži 5 mg everolimusa.
- Drugi sastoјci su butilhidroksitoluen (E321), magnezijev stearat, laktosa hidrat, hipromeloza, krospovidon tipa A, manitol, celuloza mikrokristalična i silicijev dioksid koloidni bezvodni (pogledajte dio 2., „Votubia sadrži laktuzu“).

Kako Votubia tablete za oralnu suspenziju izgledaju i sadržaj pakiranja

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenoga ruba bez ureza. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „D1“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenoga ruba bez ureza. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „D2“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 3 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenoga ruba bez ureza. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „D3“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 5 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do žućkaste, okrugle, plosnate tablete ukošenoga ruba bez ureza. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „D5“, a na drugoj oznaka „NVR“.

Votubia 1 mg tablete za oralnu suspenziju dostupne su u pakiranjima od 30 tableta za oralnu suspenziju u perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1 tabletu.

Votubia 2 mg tablete za oralnu suspenziju dostupne su u pakiranjima od 10 x 1, 30 x 1 ili 100 x 1 tabletu za oralnu suspenziju u perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1 tabletu.

Votubia 3 mg i 5 mg tablete za oralnu suspenziju dostupne su u pakiranjima od 30 x 1 ili 100 x 1 tableta za oralnu suspenziju u perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji sadrže 10 x 1 tabletu.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili sve jačine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

Proizvođač

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španjolska

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nuremberg

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA UPORABU

Pažljivo pročitajte i slijedite ove upute da biste znali pravilno pripremiti lijek za uporabu. Lijek će izgledati kao zamućena tekućina (koja se naziva oralna suspenzija).

Upotrijebite štrcaljku za usta ili malu čašu za pripremu i primjenu samo suspenzije lijeka Votubia - nemojte ih koristiti ni za što drugo.

Važne informacije:

Votubia tablete za oralnu suspenziju uzimajte samo u obliku suspenzije.

Ovo su upute za primjenu doze od 1 mg do 10 mg.

- Najveća količina koju možete uzeti odjednom pomoću štrcaljke za usta ili male čaše je 10 mg, koristeći pri tom maksimalno 5 tableta za oralnu suspenziju.
- Ako trebate uzeti veću dozu ili trebate koristiti više od 5 tableta za oralnu suspenziju, podijelite dozu i ponovite korake koristeći istu štrcaljku za usta ili čašu.
- Ako niste sigurni kako podijeliti dozu, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Njegovatelji bi trebali izbjegavati kontakt kože s oralnom suspenzijom. Čuvajte lijek izvan dohvata djece.

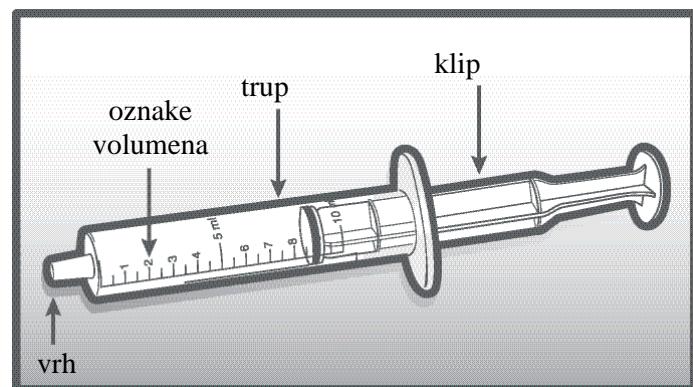
Koristite samo vodu (vodu za piće iz slavine ili negaziranu buteljiranu vodu) za pripremu oralne suspenzije. Nemojte koristiti sok ili druge tekućine.

Bolesnik mora popiti suspenziju odmah nakon pripreme. Ako je bolesnik ne popije unutar 30 minuta od pripreme ako je korištena štrcaljka za usta ili unutar 60 minuta od pripreme ako je korištena mala čaša, bacite ju i pripremite novu suspenziju.

Upute za njegovatelje koji pripremaju suspenziju korištenjem štrcaljke za usta:

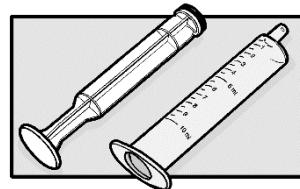
Trebat će Vam:

- Blister s Votubia tabletama za oralnu suspenziju
- Škare za otvaranje blistera
- Štrcaljka za usta od 10 ml s oznakama za doziranje u razmaku od 1 ml (za jednokratnu uporabu): vidjeti sliku ispod
- 2 čiste čaše
- Približno 30 ml vode



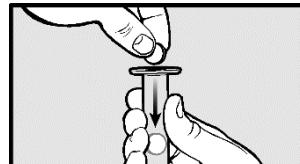
Preparacija

1. Operite i osušite ruke.
2. Uzmite štrcaljku za usta od 10 ml i izvucite klip te ga potpuno izvadite iz trupa štrcaljke.



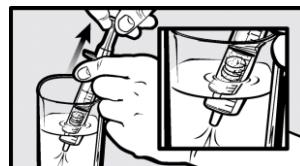
Dodavanje tableta za oralnu suspenziju

3. Upotrijebite škare kako biste otvorili blister uzduž iscrtane linije. Izvadite tablete za oralnu suspenziju iz blistera. Zatim ih odmah stavite u trup štrcaljke za usta.
4. Ponovno umetnite klip u trup štrcaljke za usta. Gurnite klip prema unutra dok ne dotakne tablete za oralnu suspenziju.



Dodavanje vode

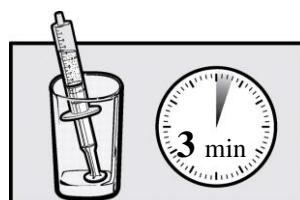
5. Napunite malu čašu vodom (vodom za piće iz slavine ili negaziranom buteljiranim vodom). Uronite vrh štrcaljke u vodu. Uvucite otprilike 5 ml vode polaganim izvlačenjem klipa štrcaljke sve dok klip ne dođe do oznake od 5 ml na štrcaljki.



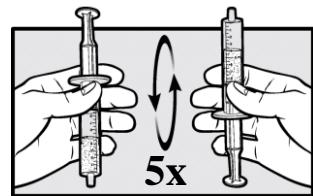
Napomena: Količina vode u štrcaljki za usta ne mora biti precizno određena, ali treba prekriti sve tablete koje se nalaze u štrcaljki. Ako se koja od tableta zaglavi u suhom, gornjem dijelu štrcaljke za usta, lagano kucnute prstom po štrcaljki za usta dok tablete ne padnu u vodu.

Miješanje lijeka

6. Primite štrcaljku tako da je vrh štrcaljke za usta okrenut prema gore. Polako povucite klip prema dolje kako biste uvukli zrak sve dok klip ne dođe do oznake od 9 ml na štrcaljki.
7. Stavite napunjenu štrcaljku za usta s vrhom okrenutim prema gore u čistu i praznu čašu. Pričekajte 3 minute - dok se tablete za oralnu suspenziju u potpunosti ne rastope.

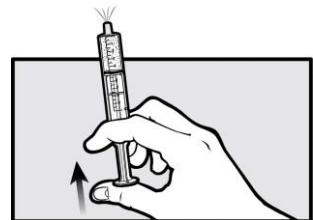


8. Neposredno prije primjene promiješajte lijek lagano okrećući štrcaljku za usta gore-dolje pet puta. Nemojte tresti štrcaljku. Oralnu suspenziju odmah primijenite. Ako ne uzmete suspenziju unutar 30 minuta od pripreme, bacite ju i pripremite novu.



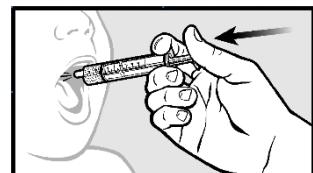
Uklanjanje zraka iz štrcaljke

9. Uzmite štrcaljku za usta u ruke tako je vrh okrenut prema gore. Polako potisnite klip prema gore kako biste istisnuli većinu zraka (u redu je ako manja količina zraka ostane oko vrha).



Uzimanje lijeka

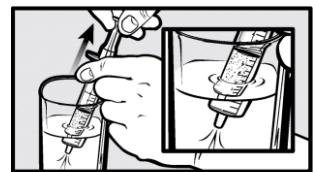
10. Stavite štrcaljku u usta bolesnika. Polako potisnite klip prema unutra kako biste istisnuli sadržaj štrcaljke za usta.



11. Pažljivo izvadite štrcaljku iz usta bolesnika.

Pobrinite se da je uzet cijeli sadržaj lijeka

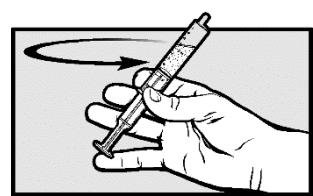
12. Umetnute vrh štrcaljke za usta u času napunjenu vodom. Uvucite 5 ml vode laganim povlačenjem klipa prema gore.



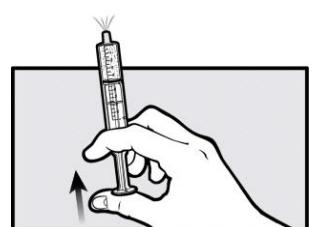
13. Primite štrcaljku za usta tako da je vrh okrenut prema gore. Povucite klip lagano prema dolje da biste uvukli zrak sve dok klip ne dođe do oznake od 9 ml na štrcaljki.



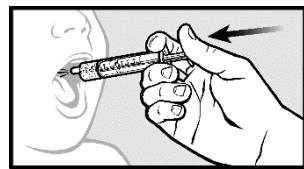
14. Držite štrcaljku za usta s vrhom okrenutim prema gore i kružnim pokretima promiješajte tako da s vodom pokupite ostatke lijeka koji su ostali unutra.



15. Primite štrcaljku za usta s vrhom okrenutim prema gore. Potisnite klip prema gore da biste izbacili većinu zraka.



16. Stavite štrcaljku u usta bolesnika. Lagano potisnite klip prema unutra kako biste istisnuli cjelokupni sadržaj štrcaljke za usta.



17. Pažljivo izvadite štrcaljku iz usta bolesnika.

Ako je ukupna propisana doza veća od 10 mg ili mora biti pripremljena korištenjem više od 5 tableta za oralnu suspenziju, ponovite korake 2 do 17 da biste završili davanje doze.

Čišćenje

18. Upitajte svog ljekarnika kako se bacaju štrcaljke za usta.

19. Operite i osušite ruke.
-

Upute za bolesnike ili njegovatelje koji pripremaju suspenziju korištenjem male čaše:

Trebat će Vam:

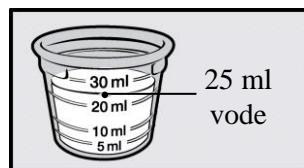
- Blister s Votubia tabletama za oralnu suspenziju
- Škare za otvaranje blistera
- 1 mala čaša (maksimalne veličine 100 ml)
- Čaša za doziranje od 30 ml za mjerjenje vode
- Otpriklike 50 ml vode za pripremu suspenzije
- Žlica za miješanje

Priprema

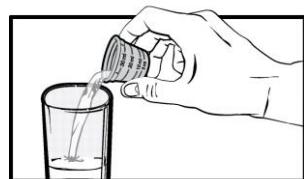
1. Operite i osušite ruke.

Dodavanje vode

2. Dodajte otpriklike 25 ml vode u čašu za doziranje od 30 ml. Količina vode ne mora biti precizno izmjerena.



3. Nalijte vodu iz čašice za doziranje u malu čašu.



Dodavanje tableta za oralnu suspenziju

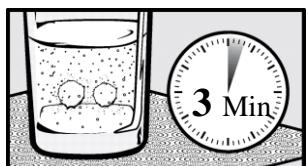
4. Upotrijebite škare da biste razrezali blister duž iscrtane linije. Izvadite tablete za oralnu supenziju iz blistera.

5. Dodajte tablete za oralnu suspenziju u vodu.

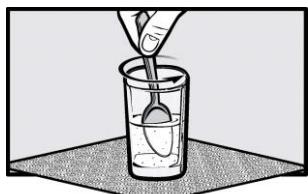


Miješanje lijeka

6. Pričekajte 3 minute dok se tablete za oralnu suspenziju u potpunosti ne rastope.



7. Nježno žlicom promiješajte sadržaj čaše i zatim odmah nastavite s korakom 8.



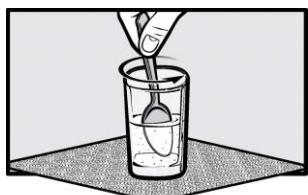
Uzimanje lijeka

8. Bolesnik mora odmah popiti svu oralnu suspenziju iz čaše. Ako se suspenzija ne popije unutar 60 minuta od pripreme, bacite ju i pripremite novu.



Pobrinite se da je uzet cijeli sadržaj lijeka

9. Ulijte u čašu istu količinu vode (otprilike 25 ml). Promiješajte sadržaj žlicom da biste skinuli ostatke lijeka sa žlice i čaše.



10. Bolesnik mora popiti svu oralnu suspenziju iz čaše. **Ako je ukupna propisana doza veća od 10 mg ili mora biti pripremljena korištenjem više od 5 tableta za oralnu suspenziju, ponovite korake 2 do 10 da biste završili uzimanje doze.**



Čišćenje

11. Temeljito operite čašu i žlicu čistom vodom. Zatim obrišite čašu i žlicu čistim papirnatim ubrusom. Spremite ih na suho i čisto mjesto do sljedeće uporabe.



12. Operite i osušite ruke.