

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 2,5 mg tableta
Votubia 5 mg tableta
Votubia 10 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Votubia 2,5 mg tableta

2,5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

74 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Votubia 5 mg tableta

5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

149 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Votubia 10 mg tableta

10 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

297 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Votubia 2,5 mg tableta

Fehér vagy kissé sárga, hosszúkás, körülbelül 10,1 mm hosszú és 4,1 mm széles, metszett élű tableta, bemetszés nélkül, egyik oldalán „LCL”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 5 mg tableta

Fehér vagy kissé sárga, hosszúkás, körülbelül 12,1 mm hosszú és 4,9 mm széles, metszett élű tableta, bemetszés nélkül, egyik oldalán „5”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 10 mg tableta

Fehér vagy kissé sárga, hosszúkás, körülbelül 15,1 mm hosszú és 6,0 mm széles, metszett élű tableta, bemetszés nélkül, egyik oldalán „UHE”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Sclerosis tuberosa komplexszel (TSC) járó renalis angiomyolipoma

A Votubia a TSC-vel járó renalis angiomyolipomában szenvedő, olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél fennáll a szövődmények kockázata (olyan tényezők alapján, mint például a tumor mérete vagy aneurysma jelenléte vagy multiplex vagy bilaterális tumorok jelenléte), de akiknél nincs szükséges azonnali műtétre.

A bizonyíték az angiomyolipoma össztérfogatában bekövetkező változás analízisén alapul.

TSC-vel járó subependymális óriássejtes astrocytoma (SEGA)

A Votubia olyan, TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő felnőtt és gyermekkorú betegek kezelésére javallott, akiknek terápiás beavatkozásra van szükségük, de nem operálhatók.

A bizonyíték a SEGA térfogatának változásán, annak elemzésén alapul. További klinikai előny, úgy mint a betegséggel összefüggő tünetek javulása, nem mutatkozott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Votubia-kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie, aki jártas a TSC-ben szenvedő betegek kezelésében és a terápiás gyógyszermonitorozásban.

Adagolás

TSC-vel járó renalis angiomyolipoma

Az everolimusz javasolt dózisa naponta egyszer 10 mg. A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg nem jelentkezik elfogadhatatlan toxicitás.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek nem kell egy pótlólagos dózist bevennie, de a következő előírt dózist a szokásos módon vegye be.

TSC-vel járó SEGA

Az optimális terápiás hatás elérése érdekében a dózis gondos titrálására lehet szükség. Az a dózis, amelyik tolerálható és hatásos lesz, betegenként változik. Az egyidejűleg alkalmazott epilepszia-ellenes kezelés befolyásolhatja az everolimusz metabolizmusát, és hozzájárulhat ehhez a különbséghez (lásd 4.5 pont).

Az adagolás a testfelszín (*body surface area* – BSA) alapján, a Dubois-képlet alkalmazásával kerül egyénileg meghatározásra, ahol a testtömeg (W) kilogrammokban, a testmagasság (H) centiméterekben van megadva:

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

A Votubia javasolt kezdő dózisa a SEGA-ban szenvedő betegeknél 4,5 mg/m². Farmakokinetikai szimulációk alapján egy magasabb, 7 mg/m²-es kezdő dózis javasolt 1 - <3 éves betegek esetében (lásd 5.2 pont). A kívánt dózis eléréséhez a különböző hatáserősségű Votubia tabletták kombinálhatók.

Az everolimusz teljesvér mélyszintjét a kezelés elkezdése után legalább 1 héttel meg kell mérni. Az adagolást úgy kell beállítani, hogy 5 – 15 ng/ml-es mélyszint alakuljon ki. Az optimális hatásosság eléréséért, egy magasabb mélyszint érdekében, a dózis a kitűzött tartományon belül – a tolerabilitás függvényében – megemelhető.

Az egyénre szabott adagolást a dózis 2,5 mg-os lépésekben történő emelésével kell beállítani, hogy az optimális klinikai válaszreakcióhoz szükséges, kitűzött mélyszerintet elérjék. A dózis beállításának tervezésekor a hatásosságot, a biztonságosságot, az egyidejűleg alkalmazott kezelést, valamint az aktuális mélyszerintet is mérlegelni kell. A dózis egyénre szabott beállítása egyszerű arányosságon alapulhat:

$$\text{új everolimusz dózis} = \text{aktuális dózis} \times (\text{kitűzött koncentráció} / \text{aktuális koncentráció})$$

Például egy betegnél a BSA-n alapuló, aktuális dózis 2,5 mg, 4 ng/ml-es dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációval. Az 5 ng/ml-es alsó C_{\min} határ feletti, például 8 ng/ml-es kitűzött koncentráció elérése érdekében az új everolimusz dózisonak 5 mg-nak kell lennie (az aktuális napi dózishoz képest egy 2,5 mg-os emelkedés). Abban az esetben, ha a beállított dózis nem többszöröse a 2,5 mg-nak, a következő elérhető tablettá hatáserősségeire kell azt kerekíteni.

A SEGA-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek szóló adagolási javaslatok azonosak a SEGA-ban szenvedő felnőtt populációéval, kivéve az 1 - < 3 éves, valamint a májkárosodásban szenvedő betegeket (lásd alább a „Májkárosodás” pontot és az 5.2 pontot).

A SEGA térfogatát a Votubia-kezelés elkezdése után megközelítőleg 3 hónappal meg kell mérni, és ezután a SEGA térfogatában mért változásnak, a megfelelő mélyszerintnek és a tolerabilitásnak a figyelembe vételével a dózist módosítani kell.

A stabil dózis elérésekor a mélyszerinteket 3 - 6 havonként kell monitorozni azoknál a betegeknél, akiknek változik a BSA-ja, vagy 6 - 12 havonként a stabil BSA-jú betegeknél, a kezelés időtartama alatt.

A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg nem jelentkezik elfogadhatatlan toxicitás.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek nem kell egy pótlólagos dózist bevennie, de a következő előírt dózist a szokásos módon vegye be.

A dózis mellékhatások miatti módosítása

Lehet, hogy a súlyos vagy intolerábilis, feltételezett mellékhatások kezeléséhez a dózis csökkentése és/vagy a Votubia-kezelés átmeneti megszakítása szükséges. Az 1. fokozatú mellékhatások esetén dózismódosítás általában nem szükséges. Ha a dózis csökkentése szükséges, akkor az ajánlott dózis megközelítőleg 50%-kal alacsonyabb, mint a korábban adott napi dózis. Az alábbi dóziscsökkentésekkor a legkisebb elérhető hatáserősséget és másnapenkénti adagolást kell figyelembe venni.

Az 1. táblázat összefoglalja az egyes specifikus mellékhatások esetében a dózis módosítására vonatkozó ajánlásokat (lásd még 4.4 pont).

1. táblázat A Votubia dózisának módosítására vonatkozó ajánlások

Mellékhatás	Súlyosság	A Votubia dózisának módosítása
Nem fertőzőes eredetű pneumonitis	2. fokozat	A kezelés megszakítása mérlegelendő a tünetek ≤ 1 . fokozatúig történő javulásáig. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával ismét elkezdhető. Ha 4 héten belül nem múlik el a mellékhatás, a kezelést abba kell hagyni.
	3. fokozat	A tünetek ≤ 1 . fokozatúig történő enyhüléséig a Votubia adását abba kell hagyni. A Votubia-kezelésnek a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával való újraindítása mérlegelendő. 3. fokozatú toxicitás visszatérésekor a kezelés abbahagyása mérlegelendő.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.
Stomatitis	2. fokozat	A ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolás átmeneti felfüggesztése szükséges. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető. Ha a stomatitis 2. fokozatban visszatér, akkor az adagolást ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	3. fokozat	A ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolás átmeneti felfüggesztése. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.
Egyéb, nem haematológiai toxicitások (kivéve a metabolikus eseményeket)	2. fokozat	Ha a toxicitás tolerálható, a dózis módosítása nem szükséges. Ha a toxicitás nem tolerálhatóvá válik, az ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető. Ha a toxicitás 2. fokozatban visszatér, akkor a Votubia adagolását az ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	3. fokozat	Az ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelésnek a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával való újraindítása mérlegelendő. 3. fokozatú toxicitás visszatérésekor a kezelés abbahagyása mérlegelendő.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.
Metabolikus események (pl. hyperglykaemia, dyslipidaemia)	2. fokozat	A dózis módosítása nem szükséges.
	3. fokozat	Az adagolás átmeneti felfüggesztése szükséges. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisnak mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.

Mellékhatás	Súlyosság	A Votubia dózisának módosítása
Thrombocytopenia	2. fokozat (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Az ≤ 1 . fokozatúig ($\geq 75 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető.
	3. & 4. fokozat ($< 50 \times 10^9/l$)	Az ≤ 1 . fokozatúig ($\geq 75 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
Neutropenia	2. fokozat ($\geq 1 \times 10^9/l$)	A dózis módosítása nem szükséges.
	3. fokozat (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	A ≤ 2 . fokozatúig ($\geq 1 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető.
	4. fokozat ($< 0,5 \times 10^9/l$)	A ≤ 2 . fokozatúig ($\geq 1 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
Lázás neutropenia	3. fokozat	A ≤ 2 . fokozatúig ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) történő javulásig és láztalanságig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.

¹ A súlyossági fokozat megállapítása a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 alapján történt.

Terápiás gyógyszermonitorozás

A SEGA miatt kezelt betegeknél a vér everolimusz-koncentrációjának egy validált mérési módszerrel végzett terápiás gyógyszermonitorozása **szükséges**. A mélyszintet a kezdő dózis adása, minden dózis- vagy gyógyszerforma változtatás vagy a CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásának megkezdése vagy megváltoztatása után legalább 1 héttel (lásd 4.4 és 4.5 pont) vagy a hepaticus státuszban (Child–Pugh stádium) bekövetkezett bármilyen változás után meg kell mérni (lásd alább a „Májkárosodás” pontot és az 5.2 pontot). A mélyszintet a CYP3A4-induktorral való együttadás megkezdése vagy változtatása után 2 - 4 héttel meg kell mérni (lásd 4.4 és 4.5 pont), mert az indukált enzimek természetes lebomlási idejét számításba kell venni.

A TSC-vel járó renalis angiomyolipoma miatt kezelt betegeknél a vér everolimusz-koncentrációjának egy validált mérési módszerrel végzett terápiás gyógyszermonitorozása egy olyan **lehetőség**, amit fontolóra kell venni (lásd 5.1 pont) a CYP3A4-induktorok vagy -inhibitorok egyidejű alkalmazásának megkezdése vagy megváltoztatása után (lásd 4.4 és 4.5 pont) vagy a hepaticus státuszban (Child–Pugh stádium) bekövetkezett bármilyen változás után (lásd alább a „Májkárosodás” pontot és az 5.2 pontot).

Amikor lehetséges, a terápiás gyógyszermonitorozásra ugyanazt a vizsgálatot és laboratóriumot kell alkalmazni a kezelés teljes ideje alatt.

Gyógyszerforma átállítása

A Votubia 2 gyógyszerformában kapható: tabletta és diszpergálódó tabletta. A Votubia tabletta és a Votubia diszpergálódó tabletta egymással **nem** felcserélhető! A kívánt dózis eléréhez a két gyógyszerformát tilos kombinálni. A kezelt indikációnak megfelelően következetesen ugyanazt a gyógyszerformát kell alkalmazni.

A gyógyszerforma váltásakor a dózist az új gyógyszerforma legközelebb eső milligramm hatáserősségére kell módosítani, és az everolimusz mélyszintet legalább 1 héttel később meg kell mérni (lásd fent: „Terápiás gyógyszermonitorozás”).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Renalis angiomyolipomával járó TSC-ben szenvedő betegek:

- Enyhe májkárosodás (Child–Pugh A): a javasolt dózis napi 7,5 mg.
- Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh B): a javasolt dózis napi 5 mg.
- Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C): a Votubia csak akkor javasolt, ha a kívánt előny meghaladja a kockázatot. Ebben az esetben a napi 2,5 mg-os dózist nem szabad túllépni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A dózist módosítani kell, ha a beteg hepaticus (Child–Pugh) státusza megváltozik a kezelés alatt.

TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő betegek:

18 évesnél fiatalabb betegek:

A Votubia nem javasolt 18 évesnél fiatalabb, SEGA-ban szenvedő betegeknél, akiknek májkárosodásuk van.

18 éves és idősebb betegek:

- Enyhe májkárosodás (Child–Pugh A): a BSA alapján számított, javasolt kezdő dózis 75%-a (a legközelebbi hatáserősségre kerekítve).
- Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh B): a BSA alapján számított, javasolt kezdő dózis 50%-a (a legközelebbi hatáserősségre kerekítve).
- Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C): a Votubia csak abban az esetben javasolt, ha az elérni kívánt előny felülmúlja a kockázatot. Ebben az esetben a BSA alapján számított dózis 25%-át (a legközelebbi hatáserősségre kerekítve) tilos túllépni.

Az everolimusz teljesvér mélysíntet a kezelés elkezdése után legalább 1 héttel vagy a hepaticus státuszban (Child–Pugh) bekövetkező bármilyen változás után meg kell mérni.

Gyermekek és serdülők

A Votubia biztonságosságát és hatásosságát 0 - 18 éves, TSC-vel járó renalis angiomyolipomában szenvedő gyermekek és serdülők esetében, SEGA hiánya esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Votubia biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikai profilját 1 évesnél fiatalabb, TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A klinikai vizsgálati eredmények nem mutatták, hogy a Votubia hatást gyakorolna a növekedésre vagy a serdülőkori fejlődésre.

Az alkalmazás módja

A Votubia-t szájon át, naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időpontban kell adni, mindig következetesen étkezéssel együtt vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont). A Votubia tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni. Azoknak a TSC-ben szenvedő betegeknél, akiknek SEGA-juk van, és nem képesek lenyelni a tablettákat, a Votubia tablettá(k) – közvetlenül az(ok) megivása előtt – óvatos kevergetéssel, amíg a tableta (tabletták) teljesen szét nem esik (esnek) (megközelítőleg 7 perc), teljesen feloldhatók egy pohár, kb. 30 ml vízben. Az oldat kiívása után minden maradékot ugyanakkora térfogatú vízzel újra fel kell oldani, és kiinni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb rapamicin származékkal vagy a készítmény a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem fertőzőes eredetű pneumonitis

A nem fertőzőes eredetű pneumonitis a rapamicin-származékok, köztük az everolimusz csoportjába tartozó. Nem fertőzőes eredetű pneumonitist (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is) nagyon gyakran leírtak az everolimuszt előrehaladott vesesejtes carcinoma miatt szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Az esetek némelyike súlyos volt, és ritkán halálos kimenetelt észleltek. A nem fertőzőes eredetű pneumonitis diagnózisára kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi jelek és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, pleurális folyadékgyülem, köhögés vagy dyspnoe, és akiknél a fertőzőes, neoplastikus és egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok segítségével kizárták. A nem fertőzőes eredetű pneumonitis differenciáldiagnózisa esetén az opportunisták fertőzéseket, például a pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoniát (PJP, PCP) ki kell zárni (lásd alább a „Fertőzések” pontot). A betegeknél el kell mondani, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem fertőzőes eredetű pneumonitisre gyanús radiológiai elváltozások alakulnak ki, és csak kevés tünetük van vagy tünetmentesek, a Votubia-kezelést dózismódosítás nélkül folytatni lehet. Amennyiben a tünetek közepesen súlyosak, akkor mérlegelni kell a kezelésnek a tünetek javulásáig történő megszakítását. Kortikoszteroidok alkalmazása lehet javallt. A Votubia adását a korábban alkalmazottnál megközelítőleg 50%-kal alacsonyabb napi dózisban újra el lehet kezdeni.

Azokban az esetekben, amikor a nem fertőzőes eredetű pneumonitis tünetei súlyosak, a Votubia-kezelést abba kell hagyni, és a klinikai tünetek megszűnéséig kortikoszteroidok alkalmazása lehet javallt. A Votubia adását az adott klinikai körülményektől függően a korábban alkalmazottnál megközelítőleg 50%-kal alacsonyabb napi dózisban újra el lehet kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a nem fertőzőes eredetű pneumonitis kezelésére kortikoszteroidok alkalmazására van szükség, a pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) profilaxisa mérlegelhető.

Fertőzések

Az everolimusz immunosuppresszív tulajdonságokkal rendelkezik, és a beteget fogékonyá teheti a bakteriális, gomba- vírus- vagy protozoonok okozta fertőzésekkel, köztük az opportunisták patogének okozta fertőzésekkel szemben (lásd 4.8 pont). Lokális és szisztémás fertőzéseket, köztük pneumoniát, más bakteriális fertőzéseket, invazív gombafertőzéseket, például aspergillosist, candidiasist vagy pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoniát (PJP, PCP), valamint vírusfertőzéseket, köztük a hepatitis B vírus reaktiválódását írták le az everolimuszt szedő betegeknél. Ezeknek a fertőzéseknek egy része felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél súlyos (pl. szepszishez [beleértve a septicus sokkot is], légzési- vagy májelégtelenséghez vezető) és alkalmanként halálos volt (lásd 4.8 pont).

Az orvosoknak és a betegeknek tisztában kell lenniük azzal, hogy a Votubia szedése mellett fokozott a fertőzések kockázata. A már meglévő fertőzéseket megfelelően kezelni kell, és azoknak teljesen meg kell gyógyulniuk a Votubia-kezelés megkezdése előtt. A Votubia szedése alatt figyelni kell a fertőzések okozta jeleket és tüneteket. Ha fertőzést diagnosztizáltak, akkor azonnal megfelelő kezelést kell elkezdeni, és mérlegelni kell a Votubia-kezelés szüneteltetését vagy abbahagyását.

Ha invazív szisztémás gombafertőzést diagnosztizálnak, akkor a Votubia-kezelést azonnal és véglegesen abba kell hagyni, és a beteget megfelelő gombaellenes kezelésben kell részesíteni.

Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) eseteiről számoltak be az everolimuszt kapó betegeknél, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A PJP/PCP kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazásához társulhat. Ha kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazása szükséges, a PJP/PCP profilaxisa mérlegelendő.

Túlérzékenységi reakciók

Az everolimusz mellett a következő, de nem csak ezekkel a tünetekkel manifesztálódó túlérzékenységi reakciókat észlelték: anaphylaxia, dyspnoe, kipirulás, mellkasi fájdalom vagy angiooedema (pl. a légutak vagy a nyelv feldagadása, légzésromlással vagy anélkül) (lásd 4.3 pont).

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók egyidejű alkalmazása

Az egyidejűleg ACE-gátlót (pl. ramipril) szedő betegeknél az angiooedéma (pl. a nyelv vagy a légutak duzzanata légzési nehézséggel vagy anélkül) veszélye nőhet (lásd 4.5 pont).

Stomatitis

A stomatitis, beleértve a szájüreg kifeléyesedését és az orális mucositist is, a leggyakrabban jelentett mellékhatás a Votubia-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A stomatitis legtöbbször a kezelés első 8 hetében jelentkezik. Egy postmenopausális emlőrákban szenvedő, Afinitor-ral (everolimusz) és exemesztánnal kezelt betegek egykaros vizsgálata arra utal, hogy a kezelés első 8 hete alatt egy alkoholmentes, kortikoszteroid belsőleges oldat, szájvíz formájában történő adása csökkentheti a stomatitis előfordulási gyakoriságát és súlyosságát (lásd 5.1 pont). Ezért a stomatitis kezeléséhez hozzátartozhat a lokális kezelések profilaktikus (felnőttekben) és/vagy terápiás alkalmazása, mint például egy alkoholmentes, kortikoszteroid belsőleges oldat, szájvíz formájában történő adása. Ugyanakkor az alkoholt, hidrogén-peroxidot, jódot és kakukkfűvet tartalmazó származékok alkalmazása kerülendő, mivel ezek súlyosbíthatják az állapotot. A gombák okozta fertőzések monitorozása és kezelése javasolt, különösen a szteroid-bázisú gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Gombaellenes szerek a gombafertőzés diagnosztizálásáig nem alkalmazhatók (lásd 4.5 pont).

Vérzés

Súlyos vérzéses eseteket jelentettek, néha halálos kimenetellel, az everolimuszt onkológiai okok miatt szedő betegeknél. A vese súlyos vérzéses eseteit TSC-vel kezelt betegek esetében nem jelentették.

A Votubia-t szedő betegek esetében elővigyázatosság szükséges, különösen olyan hatóanyagok együttes adása esetén, amelyekről ismert, hogy befolyásolják a vérelemezke-funkciót vagy növelhetik a vérzés rizikóját, valamint, ha az anamnézisben vérzéses megbetegedések szerepelnek. Az egészségügyi személyzetnek és a betegeknél a teljes kezelési időszak során figyelnie kell a vérzés jeleit és tüneteit, különösképpen, ha a vérzés rizikófaktorai kombinálódnak.

Veseelégtelenség esetei

Veseelégtelenség eseteit (beleértve az akut veseelégtelenséget) észlelték Votubia-val kezelt betegeknél, néha halálos kimenetellel (lásd 4.8 pont). A betegek vesefunkcióját rendszeresen ellenőrizni kell, főként egyéb rizikófaktorok jelenléte esetén, melyek tovább ronthatják azt.

Laboratóriumi vizsgálatok és ellenőrzés

Veseműködés

Votubia-val kezelt betegeknél a szérumban kreatininszint rendszerint enyhe emelkedéséről, valamint proteinuriáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A Votubia-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a veseműködés, ezen belül a vér karbamidnitrogénszint, a vizeletben lévő fehérje, vagy a szérumban kreatininszint ellenőrzése javasolt.

Vércukor

Votubia-val kezelt betegeknél hyperglykaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A Votubia-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként az éhomi vércukorszint ellenőrzése javasolt. A Votubia más, a vércukorszintet potenciálisan emelő gyógyszerrel való együttes adásakor gyakoribb ellenőrzés szükséges. Amikor lehetséges, a Votubia-kezelés elkezdése előtt a betegeknél optimálisan beállított vércukorszintet kell elérni.

Vérsírok

Votubia-val kezelt betegeknél dyslipidaemiáról számoltak be (beleértve a hypercholesterinaemiát és hypertriglyceridaemiát is). A Votubia-kezelés megkezdése előtt és később is rendszeresen a vér koleszterin- és trigliceridszintjének monitorozása, valamint megfelelő gyógyszeres kezelés is javasolt.

Haematologiai paraméterek

Votubia-val kezelt betegeknél a haemoglobinszint, a lymphocyta-, neutrophil- és thrombocytaszám csökkenéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A Votubia-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a teljes vérkép ellenőrzése javasolt.

Gyógyszerkölcsonhatások

CYP3A4 és/vagy a multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (PgP) -inhibitorok és induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a **közepesen erős** CYP3A4 és/vagy PgP-inhibitorokkal vagy induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Az everolimusz mélyponti koncentrációjának monitorozására és a Votubia dózisának módosítására lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Az **erős** CYP3A4/PgP-inhibitorokkal történő együttadás az everolimusz plazmakoncentrációjának nagymértékű emelkedését eredményezi (lásd 4.5 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat adagolási ajánlások kidolgozására ebben a helyzetben. Ezért a Votubia és az **erős** inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerinterakció lehetősége miatt a Votubia óvatosan adandó együtt alacsony terápiás indexű orális CYP3A4-szubsztrátokkal. Amennyiben a Votubia adása alacsony terápiás indexű orális CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. pimozid, terfenadin, asztemizol, ciszaprid, kinidin, ergot alkaloida származékok vagy karbamazepin) együtt történik, a betegnél figyelni kell az orális CYP3A4 szubsztrátok kísérőirataiban leírt mellékhatásokat (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

A Votubia alkalmazása nem javasolt az alábbi betegeknél:

- **18 éves és idősebb betegek**, akiknek egyidejűleg súlyos májkárosodásuk van (Child–Pugh C), kivéve, ha a potenciális előny felülmúlja a kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Olyan **18 év alatti betegek**, akiknek **SEGA-juk** és egyidejűleg májkárosodásuk van (Child–Pugh A, B és C) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vakcinációk

A Votubia-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont). Azoknál a SEGA-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél nincs szükség azonnali kezelésre, a kezelés megkezdése előtt az ajánlott, élő vírust tartalmazó gyermekkori védőoltási sorozatok helyi terápiás ajánlások szerinti befejezése javasolt.

Sebgyógyulási zavarok

A csökkent sebgyógyulási képesség a rapamicin származékok, köztük a Votubia csoportthatása. Ezért a Votubia perioperatív időszakban történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Sugárkezelési szövödmények

Komoly és súlyos sugárreakciókról (úgy mint sugárzás okozta nyelőcsőgyulladásról, sugárzás okozta pneumonitisről és sugárzás okozta bőrsérülésről), beleértve a halálos eseteket is, számoltak be olyan esetekben, amikor az everolimusz sugárkezelés közben vagy nem sokkal azt követően szedték. A besugárzás okozta toxicitás súlyosbodásának lehetősége miatt elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik a sugárkezeléshez közeli időben szednek everolimusz.

Továbbá korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindrómáról (radiation recall syndrome, RRS) is beszámoltak olyan, everolimusz szedő betegeknél, akik korábban sugárkezelésben részesültek. RRS esetén az everolimusz-kezelés megszakítását vagy leállítását fontolóra kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az everolimusz egy CYP3A4-szubsztrát, és ugyanakkor szubsztrátja és közepesen erős inhibitora a PgP-nek is. Következésképpen az everolimusz felszívódását és azt követő eliminációját befolyásolhatják azok a készítmények, amelyek hatnak a CYP3A4-re és/vagy a PgP-re. *In vitro* az everolimusz a CYP3A4 kompetitív inhibitora és a CYP2D6 kevert inhibitora.

Egyes kiválasztott CYP3A4- és PgP-inhibitorokkal és -induktorokkal való ismert és elméleti kölcsönhatások az alábbi, 2. táblázatban vannak felsorolva.

Az everolimusz koncentrációkat emelő CYP3A4- és PgP-inhibitorok

A CYP3A4- és PgP-inhibitor vegyületek emelhetik az everolimusz koncentrációját a vérben azáltal, hogy csökkentik az everolimusz metabolizmusát vagy az intestinalis sejtekből történő effluxát.

Az everolimusz-koncentrációt csökkentő CYP3A4- PgP-induktorok

A CYP3A4-et vagy a PgP-t indukáló hatóanyagok az everolimusz metabolizmusának vagy az intestinalis sejtekből történő effluxának a fokozásával csökkenthetik az everolimusz koncentrációját a vérben.

2. táblázat Egyéb hatóanyagok hatása az everolimuszra

Kölcsönhatásonként csoportosított hatóanyagok	Kölcsönhatás – Everolimusz AUC/C _{max} változás Mértani közép arány (észlelt tartomány)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Erős CYP3A4/PgP-inhibitorok		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-szeres (szélső értékek: 11,2 - 22,5) C _{max} ↑4,1-szeres (szélső értékek: 2,6 - 7,0)	A Votubia és az erős inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.
Itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol	Nem vizsgálták. Az everolimusz-koncentrációk nagy növekedése várható.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, szakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Közepesen erős CYP3A4/PgP-inhibitorok		
Eritromicin	AUC ↑4,4-szeres (szélső értékek: 2,0 - 12,6) C _{max} ↑2,0-szeres (szélső értékek: 0,9 - 3,5)	Elővigyázatosság szükséges, ha a közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem kerülhető el.
Imatinib	AUC ↑3,7-szeres C _{max} ↑2,2-szeres	
Verapamil	AUC ↑3,5-szeres (szélső értékek: 2,2 - 6,3) C _{max} ↑2,3-szeres (szélső értékek: 1,3 - 3,8)	<i>TSC-vel járó renalis angiomyolipomában szenvedő betegek:</i> Ha a betegnek közepesen erős CYP3A4- vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásra van szüksége, akkor mérlegelni lehet a napi dózis 5 mg-ra vagy naponta adott 2,5 mg-ra történő csökkentését. Mindazonáltal ezzel a dózismódosítással kapcsolatosan nincsenek klinikai adatok. Az egyének közötti variabilitás következtében a javasolt dózismódosítás lehet, hogy nem minden egyén esetében optimális, ezért a mellékhatások szoros monitorozása javasolt. Ha a közepesen erős inhibitorral történő kezelést abbahagyják, akkor a Votubia dózisának az együttes alkalmazás megkezdése előtti dózissal való visszatérése előtt egy legalább 2 - 3 napos kimosódási periódussal kell számolni (a leggyakrabban használatos közepesen erős inhibitorok átlagos eliminációs ideje) (lásd még Terápiás gyógyszermonitorozás a 4.2 pontban).
Ciclosporin, per os	AUC ↑2,7-szeres (szélső értékek: 1,5 - 4,7) C _{max} ↑1,8-szeres (szélső értékek: 1,3 - 2,6)	
Kannabidiol (PgP-inhibitor)	AUC ↑2,5-szeres C _{max} ↑2,5-szeres	
Flukonazol	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Amprenavir, fozamprenavir	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	

		<p><i>TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő betegek:</i></p> <p>Ha a betegnek közepesen erős CYP3A4- vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásra van szüksége, akkor a napi dózist megközelítőleg 50%-kal csökkenteni kell. A mellékhatások enyhítése érdekében további dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az everolimusz mélysintjét egy közepesen erős CYP3A4- vagy PgP-inhibitor adása után legalább 1 héttel meg kell mérni. Amennyiben a közepesen erős inhibitor adását abbahagyják, akkor a Votubia dózisának az együttes alkalmazás megkezdése előtti dózissal való visszatérése előtt egy legalább 2 - 3 napos kimosódási periódussal kell számolni (a leggyakrabban használatos közepesen erős inhibitorok átlagos eliminációs ideje). Az everolimusz mélysintjét bármely dózismódosítás után legalább 1 héttel később meg kell mérni (lásd 4.2 és 4.4 pont).</p>
Grépfrútlé vagy egyéb, a CYP3A4/PgP-re ható ételek	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható (a hatás nagymértékben változik).	A kombinációt kerülni kell.
<i>Erős és közepesen erős CYP3A4-induktorok</i>		
Rifampicin	AUC ↓63% (szélső értékek: 0 - 80%) C _{max} ↓58% (szélső értékek: 10 - 70%)	Az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell.
Dexametazon	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	<i>TSC-vel járó renalis angiomyolipomában szenvedő betegek:</i>
Antiepileptikumok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin)	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	Ha a betegnek egy erős CYP3A4-induktorral történő együttes alkalmazásra van szüksége, akkor mérlegelni kell a Votubia dózisának a napi 10 mg-ról a legfeljebb napi 20 mg-ra történő, az induktor alkalmazásának kezdetétől számított 4. és 8. napon végzett 5 mg-onkénti vagy annál kisebb mértékű emelését. Előre láthatóan ez a Votubia dózis olyan tartományba emeli az AUC-t, mint ami induktorok nélkül lenne észlelhető.
Efavirenz, nevirapin	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	Mindazonáltal ezzel a dózismódosítással kapcsolatosan nincsenek klinikai adatok. Ha az induktorral történő kezelést abbahagyják, akkor a Votubia dózisának az együttes alkalmazás

		<p>megkezdése előtti dózissal való visszatérése előtt egy legalább 3 - 5 napos kimosódási periódussal kell számolni (az enzim-deindukció reális ideje) (lásd még Terápiás gyógyszermonitorozás a 4.2 pontban).</p> <p><i>TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő betegek:</i> Az egyidejűleg erős CYP3A4-induktorokat kapó betegeknél az erős induktorokat nem szedő betegekével azonos expozíció eléréséhez a Votubia dózisának emelésére lehet szükség. Az adagolást úgy kell beállítani, hogy 5 - 15 ng/ml-es mélyszerint alakuljon ki. Ha a koncentráció 5 ng/ml alatt van, akkor a mélyszerintnek a dózis emelése előtti ellenőrzése és a tolerabilitás értékelése mellett a napi dózist minden 2. héten 2,5 mg-mal lehet emelni.</p> <p>Egy másik, egyidejűleg adott erős CYP3A4-induktor adásakor lehet, hogy nem szükséges a dózis további módosítása. A kiegészítésként adott induktor elkezdése után 2 héttel az everolimusz mélyszerintet értékelni kell. A kitűzött mélyszerint fenntartása érdekében szükség szerint a dózist 2,5 mg-os lépésekkel kell módosítani.</p> <p>A többféle erős CYP3A4-induktor egyike adásának abbahagyásakor lehet, hogy nem szükséges a dózis további módosítása. A többféle erős CYP3A4-induktor egyikének abbahagyása után 2 héttel az everolimusz mélyszerintet értékelni kell.</p>
--	--	--

		Amennyiben az összes induktor adását abbahagyják, akkor a Votubia dózisának az együttes alkalmazás megkezdése előtti dózissra való visszatérése előtt egy legalább 3 - 5 napos kimosódási periódussal kell számolni (az enzim-deindukció reális ideje). Az everolimusz mélyszintjét 2 - 4 héttel később meg kell mérni, mert az indukált enzimek természetes lebomlási idejét számításba kell venni (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. Az expozíció nagymértékű csökkenése várható.	Everolimusz-kezelés ideje alatt nem szabad közönséges orbáncfű tartalmú készítményeket alkalmazni.

Gyógyszerek, melyeknek a plazmakoncentrációját az everolimusz megváltoztathatja

In vitro eredmények alapján a napi 10 mg-os *per os* dózis után elért szisztémás koncentráció nem valószínű, hogy gátolná a PgP-t, CYP3A4-et és a CYP2D6-ot. Azonban a CYP3A4 és a PgP belfalban történő gátlása nem zárható ki. Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a midazolám, egy szenzitív CYP3A-tesztsubstrát everolimusszal történő orális együttadása a midazolám C_{max} -értékének 25%-os, valamint $AUC_{(0-inf)}$ -értékének 30%-os emelkedését eredményezte. Ennélfogva az everolimusz befolyásolhatja az orálisan egyidejűleg adott CYP3A4-szubstrátok biohasznosulását. Mindazonáltal, a szisztémásan adott CYP3A4-szubstrátok expozíciójára kifejtett klinikailag releváns hatás nem várható (lásd 4.4 pont).

Az EXIST-3-vizsgálatban (CRAD001M2304-vizsgálat) az everolimusz az antiepileptikumoknak, a karbamazepinnek, a klobazámnak, valamint a klobazám metabolitjának, az N-dezmetil-klobazámnak az adagolás előtti koncentrációit megközelítőleg 10%-kal megnövelte. Előfordulhat, hogy ezen antiepileptikumok adagolás előtti koncentrációinak a növekedése klinikailag nem jelentős, de a szűk terápiás indexű antiepileptikumok, például a karbamazepin dózisának módosítása mérlegelhető. Az everolimusznak nincs hatása a CYP3A4-szubstrát antiepileptikumok (klonazepám, diazepam, felbamát és zonisamid) adagolás előtti koncentrációira.

ACE gátlók egyidejű alkalmazása

Az egyidejűleg ACE-gátlót (pl. ramipril) szedő betegeknél az angioödéma veszélye nőhet (lásd 4.4 pont).

Vakcinációk

Az oltásra kialakuló immunreakció érintett lehet és ezért lehet, hogy a Votubia-kezelés ideje alatt a vakcináció kevésbé hatékony. A Votubia-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell. Élő vakcinákra példa: intranasalis influenza, kanyaró, mumps, rubeola, orális polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), sárgaláz, varicella és a TY21a typhus vakcina.

Sugárkezelés

Everolimuszt kapó betegeknél a sugárkezelés okozta toxicitás súlyosbodását jelentették (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (pl. orális, parenterális, vagy nem ösztrogén tartalmú implantált hormonális fogamzásgátlás, progeszteron alapú fogamzásgátlók, hysterectomia, petevezeték lekötés, teljes absztinencia, barrier módszerek, méhen belüli eszköz [IUD] és/vagy női/férfi sterilizálás) amíg everolimuszot kapnak, és a kezelés befelyezése után legfeljebb 8 hétig.

A férfibetegeket nem kell eltiltani a gyermeknemzéstől.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az everolimusz tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitási hatásokat mutattak, köztük embryotoxicitást és foetotoxicitást (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Az everolimusz terhesség alatti, illetve fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél történő alkalmazása nem javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az everolimusz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányoknál azonban az everolimusz és/vagy annak metabolitjai átjutnak az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Ezért az everolimuszot szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt és 2 hétig az utolsó dózis után.

Termékenység

Az everolimusz lehetséges férfi és női fertilitást okozó hatása nem ismert, mindazonáltal nőbetegeknél másodlagos amenorrhoeát és társult luteinizáló hormon (LH)/ folliculus stimuláló hormon (FSH) egyensúlyzavart tapasztaltak (lásd még 5.3 pont a férfi és női reprodukív rendszert érintő preklinikai eredményeket). A nem klinikai eredmények alapján az everolimusz-kezelés csökkentheti a férfi és női fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Votubia kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy legyenek óvatosak, ha a Votubia-kezelés alatt fáradtságot érzelenek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három randomizált, kettős vak, placebo kontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) III. fázisú vizsgálat, beleértve a kettős vak, nyílt elrendezésű kezelési időszakot is, és egy nem randomizált, nyílt elrendezésű, egykaros II. fázisú vizsgálat járul hozzá a Votubia biztonságossági profiljához (n = 612, köztük 409, < 18 éves beteg; az expozíció medián időtartama 36,8 hónap volt [szélső értékek 0,5 - 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Ez egy randomizált, kettős vak, kontrollos III. fázisú vizsgálat volt, ami a kiegészítő kezelésként adott alacsony- és magas everolimusz-expozíciót (alacsony völgykoncentráció [LT] tartomány: 3 - 7 ng/ml [n = 117] és magas völgykoncentráció [HT] tartomány: 9 - 15 ng/ml [n = 130]) hasonlította össze a placebóval (n = 119) az 1 - 3 antiepileptikumot kapó, TSC-ben és refrakter parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknél. A kettős vak periódus medián időtartama 18 hét volt. A Votubia-expozíció kumulatív medián időtartama (361 olyan beteg, aki legalább egy dózis everolimuszt bevett) 30,4 hónap volt (szélső értékek 0,5 - 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Ez egy, az everolimusszal végzett (n = 79), placebohoz viszonyított (n = 39), randomizált, kettős vak, kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amit olyan betegekkel végeztek, akiknek vagy TSC mellett renalis angiomyolipomájuk (n = 113) vagy sporadikus lymphangioliomyomatosis (LAM) mellett renalis angiomyolipomájuk (n = 5) volt. A vak elrendezésű vizsgálati kezelés medián időtartama 48,1 hét volt (szélső értékek 2 - 115) a Votubia-t kapó betegeknél és 45,0 hét volt (szélső értékek 9 - 115) a placebót kapóknál. A Votubia-expozíció kumulatív medián időtartama (112 olyan beteg, aki legalább egy dózis everolimuszt kapott) 46,9 hónap volt (szélső értékek 0,5 - 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Ez egy, az everolimusszal végzett (n = 78), placebohoz viszonyított (n = 39), randomizált, kettős vak, kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amit az életkorra való tekintet nélkül olyan, TSC-ben szenvedő betegekkel végeztek, akiknek SEGA-juk volt. A vak elrendezésű vizsgálati kezelés medián időtartama 52,2 hét volt (szélső értékek 24 - 89) a Votubia-t kapó betegeknél és 46,6 hét volt (szélső értékek 14 - 88) a placebót kapóknál. A Votubia-expozíció kumulatív medián időtartama (111 olyan beteg, aki legalább egy dózis everolimuszt kapott) 47,1 hónap volt (szélső értékek 1,9 - 58,3).
- **CRAD001C2485:** Ez egy, az everolimusszal SEGA-s betegek bevonásával végzett (n = 28), prospektív, nyílt, egykarú, II. fázisú vizsgálat volt. Az expozíció medián időtartama 67,8 hónap volt (szélső értékek 4,7 - 83,2).

A fenti vizsgálatokban jelentett összes nemkívánatos esemény felülvizsgálata és orvosi értékelése alapján a Votubia alkalmazásával összefüggőnek tartott nemkívánatos események (mellékhatások) az alábbiakban kerülnek leírásra.

A összesített biztonságossági adatok szerint a leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 1/10$; csökkenő sorrendben): stomatitis, láz, nasopharyngitis, diarrhoea, felső légúti fertőzés, hányás, köhögés, bőrkiütés, fejfájás, amenorrhoea, acné, pneumonia, húgyúti fertőzés, sinusitis, szabálytalan menstruáció, pharyngitis, csökkent étvágy, fáradtság, hypercholesterinaemia és hypertonia.

A leggyakoribb 3 - 4. fokozatú mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 1\%$) a pneumonia, a stomatitis, az amenorrhoea, a neutropenia, a láz, a szabálytalan menstruáció, a hypophosphataemia, a diarrhoea és a cellulitis voltak. A fokozatok a CTCAE 3.0 és 4.03 verziót követik.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat a három TSC-vizsgálatban everolimusszal kezelt betegek összesített adatai alapján mutatja a mellékhatások előfordulási gyakoriságát (beleértve mind a kettős vak, mind a nyílt kiterjesztett fázist, ahol volt). A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A TSC vizsgálatokban jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Nasopharyngitis, felső légúti fertőzések, pneumonia ^a , húgyúti fertőzés, sinusitis, pharyngitis
Gyakori	Otitis media, cellulitis, streptococcus eredetű pharyngitis, vírusos gastroenteritis, gingivitis
Nem gyakori	Herpes zoster, sepsis, vírusos bronchitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Anaemia, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy, hypercholesterinaemia
Gyakori	Hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia, hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Insomnia, agresszió irritabilitás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Nem gyakori	Dysgeusia
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hypertonia
Gyakori	Lymphoedema
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Köhögés
Gyakori	Orrvérzés, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Stomatitis ^b , hasmenés, hányás
Gyakori	Székrekedés, hányinger, hasi fájdalom, flatulencia, szájüregi fájdalom, gastritis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkiütés ^c , acne
Gyakori	Száraz bőr, dermatitis acneiformis, pruritus, alopecia
Nem gyakori	Angioedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Proteinuria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Amenorrhoea ^d , szabálytalan menstruáció ^d
Gyakori	Menorrhagia, ovarium cysta, hüvelyi vérzés
Nem gyakori	Menstruáció késése ^d
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Láz, fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Emelkedett laktát-dehidrogenázszint a vérben, emelkedett luteinizáló hormonszint a vérben, testtömeg-csökkenés
Nem gyakori	Emelkedett follikulus stimuláló hormonszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem ismert ^e	Korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindróma (radiation recall syndrome, RRS), sugárkezelés okozta reakciók súlyosbodása
^a	Beleértve a pneumocystis jirovecii (carinii) pneumóniát (PJP, PCP) is.
^b	Beleértve a stomatitist, a szájüreg kifeléyesedését, az aphtosus fekélyt (nagyon gyakori); a nyelv kifeléyesedését, az ajak kifeléyesedését (gyakori) és az ínyfájdalmat, a glossitist is (nem gyakori).
^c	Beleértve a kiütést (nagyon gyakori), az erythematosus kiütést, az erythemát (gyakori) és a generalizált kiütést, a maculo-papularis kiütést, a macularis kiütést is (nem gyakori).
^d	A gyakoriság megállapítása az összesített adatokból a 10 és 55 év közötti, éppen kezelést kapó nők száma alapján történt.
^e	A forgalombahozatal után észlelt mellékhatások

A kiválasztott mellékhatások leírása

Klinikai vizsgálatokban az everolimuszt összefüggésbe hozták a hepatitis B reaktiválódásának súlyos, köztük halálos kimenetelű eseteivel. A fertőzés immunszuppressziós időszakok alatti reaktiválódása előre várható reakció.

Klinikai vizsgálatokban és poszt-marketing spontán bejelentésekben az everolimusz veseelégtelenség eseteivel (beleértve a halálos kimenetelűt), proteinúriával és emelkedett szérum kreatininszinttel hozták összefüggésbe. A vesefunkció folyamatos ellenőrzése javasolt (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban az everolimusz adása vérzéssel járt együtt. Ritkán, az onkológiai okok miatt kezelt betegeknél halálos kimenetel is előfordult (lásd 4.4 pont). A vese súlyos vérzéssel járó eseteit TSC-vel kezelt betegek esetében nem jelentették.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követő spontán bejelentésekben az everolimusz pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) eseteivel járt, melyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Az onkológiai klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követő spontán bejelentésekben megfigyelt további mellékhatások a szívelégtelenség, a tüdőembólia, a mélyvénás thrombosis, a sebgyógyulási zavar és a hyperglykaemia voltak.

Klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követő spontán bejelentésekben angiooedemáról számoltak be, az ACE-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás során vagy anélkül (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A sarkatalos II. fázisú vizsgálatban a 28 SEGA-s beteg közül 22 18 év alatti volt, és a pivotális III. fázisú vizsgálatban a 117, SEGA-ban szenvedő, vizsgált beteg közül 101 volt 18 évnél fiatalabb. A pivotális III. fázisú vizsgálatban és a 366, TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő, vizsgált beteg közül 299 volt 18 évnél fiatalabb. A gyermekeknél és a serdülőknél a mellékhatások általános típusa, gyakorisága és súlyossága rendszerint megegyezett a felnőtteknél megfigyelttel, kivéve a fertőzéseket, amelyekről nagyobb gyakorisággal és súlyossággal számoltak be, különösen a 6 évnél fiatalabb gyermekeknél. A 137, 6 évesnél fiatalabb betegből 49-nél (36%) jelentkezett 3/4 fokú fertőzés, összehasonlítva a 6 - 18 éves betegekkel, ahol a 272-ből 53 esetben (19%), illetve a 18 éves és annál idősebb betegekkel, ahol a 203-ból 27 esetben (13%). A 409, 18 évesnél fiatalabb, everolimuszt kapó beteg közül két halálos fertőzések esetet jelentettek.

Idősek

Az onkológiai biztonságossági vizsgálatban az everolimusszal kezelt betegek 37%-a volt 65 éves, vagy annál idősebb. Azoknak az onkológiai betegeknek a száma, akiknél a kezelést a mellékhatások miatt fel kellett függeszteni, az 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében gyakoribb volt (20%, illetve 13%). A kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás a pneumonitis (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is), a szédülés, a dyspnoe és a stomatitis volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az embereknél történő túladagolással kapcsolatban szerzett tapasztalat nagyon korlátozott. Legfeljebb 70 mg-os egyszeri dózisokat adtak, elfogadható akut tolerabilitással.

Túladagolás gyanúja esetén elengedhetetlenül szükséges az everolimusz vérszint mérése. Minden túladagolás esetén általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni. Az everolimuszt nem tartják releváns mérésekben dializálhatónak (6 órás haemodialyissal kevesebb, mint 10% volt eltávolítható).

Gyermekek és serdülők

Korlátozott számú gyermekgyógyászati beteg kapott 10 mg/m²/napnál magasabb dózisokat. Ezekben az esetekben akut toxicitási tünetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EG02

Hatásmechanizmus

Az everolimusz egy szelektív mTOR (emlős rapamicin-célpont – mammalian target of rapamycin) -inhibitor. Az mTOR egy kulcsfontosságú szerin-treonin-kináz, amelynek aktivitása számos humán daganat esetén közismerten fokozott. Az everolimusz az intracelluláris FKBP-12 fehérjéhez kötődik komplexet képezve, ami gátolja az mTOR komplex-1 (mTORC1) aktivitását. Az mTORC1 jelátviteli út gátlása megakadályozza a fehérjék transzlációját és szintézisét az S6 riboszomális protein-kináz és a sejtciklusban, az angiogenesisben és a glikolízisben résztvevő fehérjéket szabályozó eukarióta elongációs faktor 4E-kötő fehérje (4EBP-1) aktivitásának csökkentése révén. Az everolimusz csökkentheti a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintjét. TSC-ben szenvedő betegeknél az everolimusszal történő kezelés növeli a VEGF-A, és csökkenti a VEGF-D szintet. Az everolimusz a daganatsejt, az endothelsejtek, fibroblastok és az érfa simaizomsejtek növekedésének és proliferációjának erős inhibitora, valamint kimutatták, hogy *in vivo* és *in vitro* a szolid tumorokban csökkenti a glikolízist.

Az mTORC1 jelátvitel két elsődleges regulátora az onkogén-szuppresszor TSC 1 és 2 (TSC1, TSC2). Akár a TSC1, akár a TSC2 elvesztése emelkedett rheb-GTP-szinthez vezet, ami egy, a Ras-családba tartozó GTP-áz, ami kölcsönhatásba lép az mTORC1-kompleksszel, és annak aktiválódását okozza. Az mTORC1 aktiválódása egy egyirányú kináz-jelátviteli kaszkádhoz vezet, beleértve az S6 kinázok aktiválódását is. A TSC szindrómában a TSC1, vagy a TSC2 gént inaktiváló mutációk testszerte hamartomák kialakulásához vezetnek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

TSC-vel járó renalis angiomyolipoma

Az EXIST-2 (CRAD001M2302 vizsgálat), a Votubia hatásosságát és biztonságosságát értékelő randomizált, kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, amit TSC-ben és renalis angiomyolipomában szenvedő betegekkel végeztek. A vizsgálatba való belépéshez legalább egy, a CT/MRI-n ≥ 3 cm-es leghosszabb átmérőjű (a helyi radiológiai vizsgálat alapján) angiomyolipoma meglétére volt szükség.

Az elsődleges hatásossági végpont az angiomyolipomának egy független, központi radiológiai felülvizsgálaton alapuló válaszadási aránya volt. Az analízist a randomizációkor enzimiduktor antiepileptikumok alkalmazása (igen/nem) szerint stratifikálták.

A legfontosabb másodlagos végpontok közé tartozott az angiomyolipoma progressziójáig eltelt idő és a bőrléziók válaszadási aránya.

Összesen 118 beteget randomizáltak, 79-et napi 10 mg Votubia-ra és 39-et placebóra. A medián életkor 31 év volt (szélső értékek: 18 – 61 év; 46,6% volt a beválogatáskor < 30 éves), 33,9% volt férfi és 89,0% volt fehérbőrű. A bevont betegek 83,1%-ának voltak ≥ 4 cm-es angiomyolipomái (28,8%-ának ≥ 8 cm), 78,0%-ának voltak bilaterális angiomyolipomái, és 39,0%-uk esett át korábban renalis embolisatió/nephrectomián. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 96,6%-ának voltak bőrléziói, és 44,1%-ának voltak a célkitűzésnek megfelelő SEGA-i (legalább egy, ≥ 1 cm-es leghosszabb átmérőjű SEGA).

Az eredmények azt mutatták, hogy a legjobb angiomyolipoma teljes válaszreakció elsődleges cél teljesült: a legjobb teljes válaszadási arány 41,8% (95%-os CI: 30,8, 53,4) volt a Votubia-karon, szemben a placebókar esetén észlelt 0%-kal (95%-os CI: 0,0, 9,0) ($p < 0,0001$) (4. táblázat).

A kezdetben placebóval kezelt betegeknek lehetőségük volt, hogy keresztezett elrendezésben everolimuszt kapjanak az angiomyolipoma progressziójának időpontjában, és annak felismerésekor, hogy az everolimusz-kezelés jobb volt, mint a placebo. A végső analízis időpontjában (az utolsó beteg randomizálása után 4 évvel) az everolimusz-expozíció medián időtartama 204,1 hét volt (tartomány: 2 - 278). Az angiomyolipoma esetén a legjobb teljes válaszadási arány 58,0%-ra emelkedett (95%-os CI: 48,3, 67,3), 30,4%-os stabil betegség aránnyal (4. táblázat).

A vizsgálat alatt everolimusszal kezelt betegek között nem számoltak be angiomyolipomával összefüggő nephrectomiáról, és csak egy renalis embolisatio esetet jelentettek.

4. táblázat EXIST-2 - Angiomyolipoma válaszreakció

	Elsődleges analízis ³		p-érték	Végső analízis ⁴
	Votubia n = 79	Placebo n = 39		Votubia n = 112
Elsődleges analízis				
Angiomyolipoma válaszadási arány^{1,2} – %	41,8	0	< 0,0001	58,0
95%-os CI	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
Legjobb angiomyolipoma teljes válaszreakció – %				
Válaszreakció	41,8	0		58,0
Stabil betegség	40,5	79,5		30,4
Progresszió	1,3	5,1		0,9
Nem értékelhető	16,5	15,4		10,7
¹	Független radiológiai felülvizsgálat szerint			
²	Az angiomyolipoma válaszreakciókat a képpalkotó vizsgálat megismétlésével erősítették meg. A válaszreakció meghatározása: az angiomyolipoma kiindulási térfogatában bekövetkezett $\geq 50\%$ -os össz csökkenés, és emellett nem alakul ki új, leghosszabb átmérőjét tekintve $\geq 1,0$ cm-es angiomyolipoma, és ezen felül a legkisebb értékhez képest a vese térfogata nem nő $> 20\%$ -ot, és nincs ≥ 2 . fokozatú, az angiomyolipomával összefüggő vérzés sem.			
³	Elsődleges analízis a kettős vak periódus esetén			
⁴	A végső analízisbe olyan betegek tartoznak, akik a placebo csoportból átkeresztezésre kerültek; az everolimusz-expozíció medián időtartama 204,1 hét			

Minden vizsgált alcsoportban (azaz enzimiduktor antiepileptikumok alkalmazása mellett, vs. enzimiduktor antiepileptikumok alkalmazása nélkül, nem, életkor és rassz) az elsődleges hatásossági analízis időpontjában konzisztens terápiás hatást figyeltek meg az angiomyolipoma válaszadási arányban.

A végső analízisben az angiomyolipoma térfogatának csökkenése fokozódott a hosszabb ideig tartó Votubia-kezeléssel. A 12., 96. és 192. héten a térfogatban bekövetkező, $\geq 30\%$ -os csökkenést a kezelt betegek sorrendben 75,0%-ánál, 80,6%-ánál és 85,2%-ánál észlelték. Ehhez hasonlóan, ugyanezekben az időpontokban a $\geq 50\%$ -os térfogatcsökkenést a kezelt betegek sorrendben 44,2%-ánál, 63,3%-ánál és 68,9%-ánál észlelték.

Az angiomyolipoma progressziójáig eltelt medián időtartam 11,4 hónap volt a placebokaron, és nem került elérésre az everolimusz-karon (HR 0,08; 95%-os CI: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$). Progressziót az everolimusz-kar betegeinek 3,8%-ánál, míg a placebocar betegeinek 20,5%-ánál figyeltek meg. A 6. hónapban a becsült progresszió-mentes arány 98,4% volt az everolimusz-kar és 83,4% volt a placebocar esetén. A végső analízis időpontjában az angiomyolipoma progressziójáig eltelt medián időtartam nem került elérésre. Az angiomyolipoma progresszióját a betegek 14,3%-ánál észlelték. A progressziómentes angiomyolipoma becsült aránya 91,6% volt a 24. hónapban, és 83,1% volt a 48. hónapban.

Az elsődleges analízis időpontjában a Votubia-kar esetén a bőrléziók 26,0%-os válaszadási arányát (95%-os CI: 16,6, 37,2), a placebocar esetén pedig 0%-os válaszadási arányát (95%-os CI: 0,0, 9,5) észlelték ($p = 0,0002$). A végső analízis időpontjában a bőrlézió válaszadási arány 68,2%-ra emelkedett (95%-os CI: 58,5, 76,9), egy betegnél számoltak be a bőrlézió igazolt, komplett klinikai válaszreakciójáról, és legjobb válaszreakcióként egyetlen betegnél sem észleltek progresszív betegséget.

A TSC-ben és angiomyolipomában, és emellett SEGA-ban is szenvedő betegek egy feltáró jellegű analízisében a SEGA válaszadási arány (azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a céllézió térfogatában a kiindulási értékhez viszonyított, $\geq 50\%$ -os csökkenés következett be, progresszió nélkül) 10,3% volt az everolimusz-karon az elsődleges elemzésben (miközben válaszreakcióról nem számoltak be annál a 13, placebóra randomizált betegnél, akiknek a vizsgálat megkezdésekor SEGA léziójuk volt), ami a végső analízisben 48,0%-ra emelkedett.

Az EXIST-2 (CRAD001M2302-es vizsgálat) utólagos, az elsődleges analízis időpontjában végzett alcsoport analízise megmutatta, hogy az angiomyolipoma válaszadási arány az 5 ng/ml-es küszöb alá süllyedt (5. táblázat).

5. táblázat EXIST-2 – Az angiomyolipoma válaszadási arányok az időátlagolt C_{min} kategória szerint, az elsődleges analízis időpontjában

Időátlagolt C_{min} kategória	Betegszám	Válaszadási arány	95%-os konfidencia intervallum
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Különbség ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ A különbség „ ≤ 5 ng/ml” mínusz „ > 5 ng/ml”

TSC-vel járó SEGA

III. fázisú vizsgálatok SEGA-ban szenvedő betegeknel

Az EXIST-1-et (CRAD001M2301-vizsgálat), a Votubia-t és a placebót összehasonlító randomizált, kettős vak, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatot SEGA-ban szenvedő betegekkel végezték, tekintet nélkül az életkorukra. A betegeket 2:1 arányban vagy Votubia-ra vagy annak megfelelő placebóra randomizálták. A vizsgálatba való belépéshez legalább egy, az MRI-n $\geq 1,0$ cm-es leghosszabb átmérőjű (a helyi radiológiai vizsgálat alapján) SEGA lézió meglétére volt szükség. Emellett a vizsgálatba való belépéshez a SEGA növekedésének sorozatos radiológiai bizonyítéka, a leghosszabb átmérőjében ≥ 1 cm-es új SEGA lézió jelenléte, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hydrocephalus volt szükséges.

Az elsődleges hatásossági végpont a SEGA-nak egy független, központi radiológiai felülvizsgálaton alapuló válaszadási aránya volt. Az analízist a randomizációkor enzimiduktor antiepileptikumok alkalmazása szerint stratifikálták (igen/nem).

A legfontosabb másodlagos végpontok közé tartozott a tesztelés hierarchikus sorrendjében a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a 24 órás EEG-onként az összes görcsrohammal járó esemény gyakoriságában bekövetkezett változás, a SEGA progressziójáig eltelt idő, valamint a bőrléziók válaszadási aránya.

Összesen 117 beteget randomizáltak, 78-at Votubia-ra és 39-et placebóra. A két terápiás kar között általánosságban kellő egyensúly volt a demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei, valamint az anamnézisben szereplő, korábbi, SEGA-ellenes kezelések tekintetében. A teljes populációból 57,3% volt férfi, és 93,2% fehérbőrű. A teljes populáció medián életkora 9,5 év volt (tartomány a Votubia-karon: 1,0 - 23,9; tartomány a placebokon: 0,8 - 26,6 év), 69,2% volt a beválogatáskor 3 - < 18 éves; 17,1% volt a beválogatáskor < 3 éves.

A beválogatott betegek közül 79,5%-nak volt bilaterális SEGA-ja, 42,7%-nak volt ≥ 2 , a célkitűzésnek megfelelő SEGA léziója, 25,6%-nál volt inferior növekedés, 9,4%-nál volt bizonyíték mély, parenchymás invázióra, 6,8%-nál volt hydrocephalusra utaló radiológiai bizonyíték, és 6,8%-uk esett át korábban SEGA-val összefüggő műtéten. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 94,0%-ának voltak bőrléziói, és 37,6%-ának voltak a célkitűzésnek megfelelő renalis angiomyolipoma léziói (legalább egy, ≥ 1 cm-es leghosszabb átmérőjű angiomyolipoma).

A vak elrendezésű vizsgálati kezelés medián időtartama 9,6 hónap volt (tartomány: 5,5 - 18,1) a Votubia-t kapó betegeknel, és 8,3 hónap volt (tartomány: 3,2 - 18,3) a placebót kapóknál.

Az eredmények azt mutatták, hogy a Votubia a legjobb SEGA teljes válaszreakció elsődleges végpont tekintetében jobb volt, mint a placebo ($p < 0,0001$). A válaszadási arány 34,6% (95%-os CI: 24,2, 46,2) volt a Votubia-karon, szemben a placebókar esetén észlelt 0%-kal (95%-os CI: 0,0, 9,0) (6. táblázat). Emellett annál a 8 betegnel, akikenél a vizsgálat megkezdésekor hydrocephalusra utaló radiológiai bizonyíték volt, mindnél csökkent a ventricularis térfogat.

A kezdetben placebóval kezelt betegeknek lehetőségük volt, hogy keresztezett elrendezésben everolimuszot kapjanak a SEGA progressziójának időpontjában, azután, hogy megállapították, hogy az everolimusz-kezelés jobb volt, mint a placebóval végzett kezelés. Minden, legalább egy everolimusz dózist kapó beteget a gyógyszer abbahagyásáig vagy a vizsgálat befejezéséig követtek. A végső analízis időpontjában az összes ilyen betegnel az expozíció medián időtartama 204,9 hét volt (szélső értékek: 8,1 - 253,7). A legjobb SEGA teljes válaszadási arány 57,7%-ra emelkedett (95%-os CI: 47,9, 67,0) a végső analízis időpontjában.

A vizsgálat teljes időtartama alatt egyetlen betegnel sem volt szükség a SEGA miatt műtéti beavatkozásra.

6. táblázat EXIST-1 - SEGA válaszreakció

	Elsődleges analízis ³			Végső analízis ⁴
	Votubia N = 78	Placebo N = 39	p-érték	Votubia N = 111
SEGA válaszadási arány ^{1,2} - (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
95%-os CI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Legjobb SEGA teljes válaszreakció – %				
Válaszreakció	34,6	0		57,7
Stabil betegség	62,8	92,3		39,6
Progresszió	0	7,7		0
Nem értékelhető	2,6	0		2,7

¹ Független radiológiai felülvizsgálat szerint

² A SEGA válaszreakciókat a képpalkotó vizsgálat megismétlésével erősítették meg. A válaszreakció meghatározása: a SEGA kiindulási térfogatában bekövetkezett $\geq 50\%$ os össz csökkenés, plusz nincs egyértelmű romlás a nem vizsgált SEGA léziókban, és emellett nem alakul ki új, leghosszabb átmérőjét tekintve $\geq 1,0$ cm-es SEGA, és nincs újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hydrocephalus.

³ Elsődleges analízis a kettős vak periódus esetén

⁴ A végső analízisbe olyan betegek tartoznak, akik a placebocsoportból átkerültek; az everolimusz-expozíció medián időtartama 204,9 hét

Minden vizsgált alcsoportban (azaz enzimiduktor antiepileptikumok alkalmazása mellett, vs. enzimiduktor antiepileptikumok alkalmazása nélkül, nem és életkor) konzisztens terápiás hatást figyeltek meg az elsődleges analízis időpontjában.

A kettős vak időszak alatt a SEGA-térfogat csökkenése a Votubia-kezelés első 12 hetében nyilvánvalóvá vált: a betegek 29,7%-ánál (22/74) volt $\geq 50\%$ -os térfogatcsökkenés, és a betegek 73,0%-ánál (54/74) volt $\geq 30\%$ -os térfogatcsökkenés. A tartós csökkenés nyilvánvaló volt a 24. héten, a betegek 41,9%-ánál (31/74) volt $\geq 50\%$ -os, és a betegek 78,4%-ánál (58/74) volt $\geq 30\%$ -os SEGA-térfogatcsökkenés.

A vizsgálat everolimusszal kezelt populációjában (N = 111), a placebocsoportról átkeresztezett betegeket is beleértve, a tumorválasz már 12 hetes everolimusz-kezelés után jelentkezett, és későbbi időpontokban is fennmaradt. A SEGA-térfogat legalább 50%-os csökkenését elérő betegek aránya sorrendben 45,9% (45/98) és 62,1% (41/66) volt az everolimusz-kezelés elkezdése utáni 96. és 192. héten. Ehhez hasonlóan, a SEGA-térfogat legalább 30%-os csökkenését elérő betegek aránya sorrendben 71,4% (70/98) és 77,3% (51/66) volt az everolimusz-kezelés elkezdése utáni 96. és 192. héten.

Az első, legfontosabb másodlagos végpont, vagyis a görcsrohamok gyakoriságában bekövetkező változás analízise nem volt meggyőző. Így, annak a ténynek ellenére, hogy a két, rákövetkező másodlagos végpont esetén (a SEGA progressziójáig eltelt idő, valamint a bőrléziók válaszadási aránya) pozitív eredményeket figyeltek meg, azokat formálisan nem lehetett statisztikailag szignifikánsnak nyilvánítani.

A központi radiológiai felülvizsgálaton alapuló, a SEGA progressziójáig eltelt medián időtartam egyik terápiás karon sem került elérésre. Progressziót csak a placebokaron figyeltek meg (15,4%; p = 0,0002). A 6. hónapban a becsült progresszió-mentes arány 100% volt a Votubia-kar és 85,7% volt a placebokar esetén. Az everolimuszra randomizált betegek és a placebóra randomizált, és azt követően keresztezett elrendezésben everolimuszt kapó betegek hosszú távú követése tartós válaszreakciókat igazolt.

A elsődleges analízis időpontjában a Votubia klinikailag jelentős javulást idézett elő a bőrléziók válaszreakciójában (p = 0,0004), 41,7%-os válaszadási arány (95%-os CI: 30,2, 53,9) a Votubia-kar és 10,5% (95%-os CI: 2,9, 24,8) a placebokar esetén. A végső analízis időpontjában a bőrléziók válaszadási arány 58,1%-ra emelkedett (95%-os CI: 48,1, 67,7).

A SEGA-ban szenvedő betegek II. fázisú vizsgálata

A Votubia biztonságosságának és hatásosságának értékelése céljából a SEGA-ban szenvedő betegeknél egy prospektív, nyílt, egykarú, II. fázisú vizsgálatot (CRAD001C2485 vizsgálat) végeztek. A beválogatáshoz a SEGA folyamatos növekedésének radiológiai bizonyítéka volt szükséges.

A SEGA térfogatának az alapvető fontosságú, 6 hónapos kezelési fázis alatt bekövetkező, egy független központi radiológiai vizsgálóbizottság által értékelt változása volt az elsődleges hatásossági végpont. Az alapvető fontosságú kezelési fázis után a betegeket be lehetett válogatni egy kiterjesztéses fázisba, ahol a SEGA térfogatát hathavonta mérték.

Összesen 28 beteg kapott Votubia-kezelést. A medián életkor 11 év volt (szélső értékek 3 - 34 év), a betegek 61%-a férfi, 86%-a fehér volt. Tizenhárom betegnek (46%) volt egy másodlagos, kisebb SEGA-ja, köztük 12 az ellenoldali kamrában.

Az elsődleges SEGA térfogata a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest csökkent ($p < 0,001$, [lásd 7. táblázat]). Egyetlen betegnél sem alakultak ki új laesiók, súlyosbodó hydrocephalus vagy fokozott intracraniális nyomás, és egyiküknél sem volt szükség műtéti resectióra vagy a SEGA más kezelésére.

7. táblázat Az elsődleges SEGA térfogat változása az idővel

A SEGA térfogata (cm ³)	Független központi értékelés						
	A vizsgálat megkezdésekor n = 28	6. hónap n = 27	12. hónap n = 26	24. hónap n = 24	36. hónap n = 23	48. hónap n = 24	60. hónap n = 23
Elsődleges tumor-térfogat							
Átlag (standard deviáció)	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)
Medián	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Tartomány	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,1 8	0,20 - 4,6 3	0,22 - 6,5 2	0,18 - 4,1 9	0,21 - 4,3 9
A vizsgálat megkezdésétől számított csökkenés							
Átlag (standard deviáció)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Medián		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Tartomány		0,06 - 6,25	0,02 - 6,0 5	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,7 1	0,00 - 10, 96	-0,74 - 9, 84
A vizsgálat megkezdésétől számított százalékos csökkenés, 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)
Nincs változás		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Növekedés		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Az elsődleges analízis robusztusságát és konzisztenciáját a következők támasztották alá:

- az elsődleges SEGA térfogatában bekövetkező változás a helyi vizsgálatot végző megítélése szerint ($p < 0,001$), a betegek 75%-ánál észleltek $\geq 30\%$ -os és 39,3%-ánál $\geq 50\%$ -os csökkenést.
- a SEGA térfogatában bekövetkező változás a független központi vizsgálok ($p < 0,001$) vagy a helyi vizsgálatot végzők megítélése szerint ($p < 0,001$).

Egy beteg teljesítette a sikeres kezelés (a SEGA térfogatának $> 75\%$ -os csökkenése) előre meghatározott kritériumait, és átmenetileg kivették őt a vizsgálati kezelésből, azonban a SEGA ismételt növekedése a 4,5. hónapban végzett következő értékeléskor nyilvánvalóvá vált, és a kezelést újra elkezdték.

A 67,8 hónapos (tartomány 4,7 - 83,2) medián időtartamig végzett hosszú távú követés tartós hatásosságot igazolt.

Egyéb vizsgálatok

A stomatitis a leggyakrabban jelentett mellékhatás a Votubia-val kezelt betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Egy, a forgalomba hozatalt követően, előrehaladott emlőrákban szenvedő, postmenopausában lévő nővel (n = 92) folytatott egykaros vizsgálatban a stomatitis előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében az Afinitor-kezelés (napi 10 mg everolimusz) és az exemesztán-kezelés (napi 25 mg) elkezdésekor, a kezelés első 8 hetében lokális kezelésként dexametazon 0,5 mg/5 ml alkoholmentes belsőleges oldatot adtak naponta 4-szer, szájvíz formájában. A ≥ 2 . fokozatú stomatitis előfordulási gyakorisága a 8. héten 2,4% volt (n = 2/85 értékelhető beteg), ami alacsonyabb volt annál, amit korábban tapasztaltak. Az 1. fokozatú stomatitis előfordulási gyakorisága 18,8% volt, (n = 16/85), és 3. vagy 4. fokozatú stomatitisről nem számoltak be. A vizsgálat általános biztonságossági profilja összhangban volt az everolimusz onkológiai és TSC esetén történő felhasználása során megállapított általános biztonságossági profillal, kivéve, hogy kismértékben magasabb volt az oralis candidiasis gyakorisága, amiről a betegek 2,2%-ánál számoltak be (n = 2/92).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Votubia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől angiomyolipomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Votubia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a TSC-vel járó refrakter epilepszia esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az előrehaladott szolid tumoros betegeknél az 5 mg vagy 10 mg everolimusz éhgyomorra vagy egy könnyű, zsírtmentes étkezést követően történő naponkénti bevétele után az everolimusz csúcskoncentráció (C_{max}) kialakulásának medián időtartama 1 óra volt. A C_{max} az 5 és 10 mg között a dózissal arányos. Az everolimusz a PgP szubsztráta és közepesen erős inhibitora.

A táplálék hatása

Egészséges egyénekkel a magas zsírtartalmú étkezés a 10 mg-os Votubia tableta szisztémás expozícióját (az AUC alapján mérve) 22%-kal és a vér csúcskoncentrációt, a C_{max} -ot 54%-kal csökkentette. A kevés zsírt tartalmazó étkezés az AUC-t 32%-kal, a C_{max} -ot pedig 42%-kal csökkentette.

9 mg (3×3 mg) Votubia diszpergálódó tableta egyszeri dózisát szuszpenzióban szedő egészséges vizsgálati alanyoknál a nagy zsírtartalmú ételek 11,7%-kal csökkentették az AUC-, és 59,8%-kal a vér csúcskoncentráció C_{max} -értéket. Az alacsony zsírtartalmú ételek 29,5%-kal csökkentették az AUC-, és 50,2%-kal a C_{max} -értéket.

A tápláléknak azonban 24 órával a bevétel után egyik dózisforma esetén sincs nyilvánvaló hatása a poszt-abszorpciós fázis koncentráció-idő profiljára.

Relatív biohasznosulás/bioekvivalencia

Egy relatív biohasznosulási vizsgálatban a vizes szuszpenzióban adott, 5×1 mg everolimusz tableta AUC_{0-inf} -je azonos volt az intakt tablettában adott 5×1 mg everolimuszéval, és a szuszpenzióban adott, 5×1 mg everolimusz tableta C_{max} -a 72%-a volt az 5×1 mg, intakt everolimusz tablettáknak.

Egy relatív bioekvivalencia vizsgálatban a vizes szuszpenzióban adott, 5 mg diszpergálódó tabletta AUC_{0-inf} -je azonos volt az 5×1 mg intakt everolimusz tablettáéval, és a szuszpenzióban adott, 5 mg diszpergálódó tabletta C_{max} -a 64%-a volt az 5×1 mg, intakt everolimusz tablettákénak.

Eloszlás

Az everolimusz vér - plazma aránya, ami az 5 - 5000 ng/ml-es tartományban koncentrációfüggő, 17%-73%. A teljes vérben lévő everolimusz-koncentráció kb. 20%-a napi 10 mg Votubia-t kapó daganatos betegeknél a plazmában különül el. A plazmafehérje-kötődés mind az egészséges egyéneknél, mind a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kb. 74%. Az előrehaladott szolid tumoros betegeknél a V_d 191 liter volt a látszólagos centrális kompartmentben és 517 liter volt a látszólagos perifériás kompartmentben.

Patkányokon végzett nem klinikai vizsgálatok azt jelzik, hogy:

- az everolimusz gyors felvételét az agyba egy lassú kiáramlás követi.
- a [3H]everolimusz radioaktív metabolitjai nem jutnak át jelentős mértékben a vér-agy gáton.
- az everolimusz agyi penetrációja dóziszfüggő, amely konzisztens az agyi kapilláris endothel sejtekben jelen lévő efflux-pumpa telítettségének hipotézisével.
- a PgP-inhibitor ciklosporin együttes adása növeli az agykéreg everolimusz-expozícióját, amely konzisztens a PgP gátlásával a vér-agy gáton.

Az everolimusznak az emberi agyban való eloszlására vonatkozóan klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Patkányokon végzett nem klinikai vizsgálatok az agyba való disztibúciót igazolnak mind intravénás, mind orális beadást követően.

Biotranszformáció

Az everolimusz egy CYP3A4- és PgP-szubsztrát. Szájon át történő adagolást követően az emberi vérben az everolimusz a fő keringő komponens. Az emberi vérben az everolimusz hat fontosabb metabolitját mutatták ki, köztük három monohidroxilált metabolitot, két hidrolízises felnyílt-gyűrűs metabolitot, valamint egy everolimusz foszfatidilkolin-konjugátumot. Ezeket a metabolitokat a toxicitási vizsgálatokhoz használt állatfajokban is kimutatták, és azt is igazolták, hogy magához az everolimuszhoz képest mintegy százszor kevésbé hatékonyak. Ebből következik, hogy az everolimuszt tartják a teljes farmakológiai aktivitás döntő részéért felelős vegyületnek.

Elimináció

Előrehaladott szolid tumoros betegeknél az everolimusz átlagos CL/F_e (látszólagos teljes plazma-clearance *per os* adást követően) napi 10 mg-os dózis adását követően 24,5 l/óra volt. Az everolimusz átlagos eliminációs felezési ideje kb. 30 óra.

Daganatos betegekkel specifikus excretiós vizsgálatokat nem végeztek. Azonban vannak transzplantált betegekkel végzett vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok. Egyetlen dózis izotóppal jelölt everolimusz és ciklosporin együttes alkalmazását követően a radioaktivitás 80%-a a székletből volt visszanyerhető, míg 5%-a a vizeletben választódott ki. Az anyavegyület nem volt kimutatható sem a vizeletben sem a székletben.

Dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetika

Az everolimusz előrehaladott szolid tumoros betegeknek történő adását követően a dinamikus egyensúlyi állapotú $AUC_{0-\tau}$ az 5 és 10 mg közötti napi dózistartományban a dózissal arányos volt. A dinamikus egyensúlyi állapot 2 héten belül kialakult. A C_{max} 5 és 10 mg között a dózissal arányos. A t_{max} az adagolást követően 1 - 2 órával kialakul. Dinamikus egyensúlyi állapotban jelentős összefüggés volt az $AUC_{0-\tau}$ és az adagolás előtti minimális koncentráció között.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Votubia biztonságosságát, tolerabilitását és farmakokinetikáját a Votubia tableta egyetlen *per os* dóziséval végzett két vizsgálattal értékelték olyan 8, illetve 34 vizsgálati alanyánál, akiknek a normális májműködésű alanyokhoz képest beszűkült májfunkciójuk volt.

Az első vizsgálatban a 8, közepes mértékben (Child–Pugh B stádium) károsodott májműködésű betegnél az everolimusz AUC-értéke a 8, normál májfunkciójú betegéhez képest duplája volt.

A második vizsgálatban a 34, különböző mértékben károsodott májműködésű betegnél az egészséges alanyokhoz viszonyítva az expozíció (vagyis az AUC_{0-inf}) az enyhén (Child–Pugh A stádium), a közepes mértékben (Child–Pugh B stádium) és a súlyos mértékben (Child–Pugh C stádium) károsodott májműködésű betegeknél sorrendben az 1,6-szeresére, a 3,3-szeresére és a 3,6-szeresére nőtt.

A májkárosodásban szenvedő betegeknél a többszöri adagolás farmakokinetikai jellemzőinek szimulációja alátámasztja a Child–Pugh stádiumuk alapján történő adagolási ajánlásokat.

A két vizsgálat eredményei alapján a májkárosodásban szenvedő betegek esetén a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Százhetven, előrehaladott szolid tumoros beteg populációs farmakokinetikai elemzése során nem észlelték, hogy a kreatinin-clearance (25 - 178 ml/perc) jelentős hatást gyakorolna az everolimusz orális clearance-ére (CL/F). A transzplantációt követő vesekárosodás (kreatinin-clearance tartomány 11 - 107 ml/perc) a transzplantált betegeknél nem befolyásolta az everolimusz farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A SEGA-ban szenvedő betegeknél az everolimusz C_{min} az 1,35 mg/m² - 14,4 mg/m²-es dózistartományon belül megközelítőleg a dózissal arányos volt.

A SEGA-ban szenvedő < 10 éves és 10 - 18 éves betegeknél a mg/m² dózissal normalizált geometriai átlag C_{min}-értékek sorrendben 54%-kal és 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint amit felnőtteknél (> 18 éves) észleltek, ami arra utal, hogy az everolimusz clearance-e a fiatalabb betegeknél magasabb volt. A 3 évesnél fiatalabb betegeknél szerzett korlátozott számú információ (n = 13) azt mutatja, hogy a BSA-ra normalizált clearance megközelítőleg kétszer magasabb a kis testfelszínű (BSA = 0,556 m²) betegeknél, mint a felnőtteknél. Ennek alapján azt feltételezik, hogy a dinamikus egyensúlyi állapot 3 évesnél fiatalabb betegeknél gyorsabban beáll (az adagolási javaslatokért lásd a 4.2 pontot).

Az everolimusz farmakokinetikáját 1 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták. Azt jelentették azonban, hogy a CYP3A4 aktivitás a születéskor gyenge, és az első életév során erősödik, ami befolyásolhatja a clearance-t ebben a betegpopulációban.

Egy 111, 1,0 - 27,4 éves (közülük 18, 1 - < 3 éves, 0,42 - 0,74 m² testfelszínű) SEGA-ban szenvedő beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a BSA-ra normalizált clearance fiatal betegeknél általában magasabb. A populációs farmakokinetikai modell szimuláció szerint 3 évesnél fiatalabb betegeknél egy 7 mg/m²-es kezdődózis szükséges az 5 - 15 ng/ml-es tartományba eső C_{min} eléréséhez. Ezért az 1 - <3 éves, SEGA-ban szenvedő betegeknél egy magasabb, 7 mg/m²-es kezdő dózis javasolt (lásd 4.2 pont).

Idősek

Egy, daganatos betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatban nem mutatták ki, hogy az életkor (27 - 85 év) jelentős hatást gyakorolna az everolimusz orális clearance-ére.

Etnikai hovatarozás

Az oralis clearance (CL/F) a hasonló májműködésű japán és a fehér bőrű daganatos betegeknel hasonló. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az oralis clearance (CL/F) a fekete bőrű transzplantált betegeknel átlagosan 20%-kal magasabb.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az everolimusz nem klinikai biztonságossági profilját egereken, patkányokon, törpemalacokon, majmokon és nyulakon értékelték. A legfőbb célszervek több fajnál is a hím és a nőstény reproduktív szervek (testicularis tubularis degeneratio, csökkent sperma-tartalom a mellékherékben és atrophia uteri), patkányoknál és egereknél a tüdők (az alveolaris macrophagok számának növekedése), a pancreas (majmoknál az exocrin sejtek degranulációja és törpemalacoknál az exocrin sejtek vacuolizációja, és majmoknál a szigetsejtek degenerációja), valamint kizárólag a patkányoknál a szemek voltak (a lencse elülső varratvonalának opálössá válása). Minor veseelváltozásokat észleltek patkányoknál (időskori lipofuszcín lerakódás a tubularis epitheliumban, a hydronephrosis gyakoribbá válása) és egereknél (háttér-laesiók kialakulása). Majmoknál és törpemalacoknál nem észleltek vesetoxicitásra utaló jeleket.

Úgy tűnik, az everolimusz spontán módon súlyosbítja a kísérőbetegségeket (patkányoknál krónikus myocarditist, majmoknál plazma és szív coxsackie vírus fertőzéseket, törpemalacoknál a tápcsatorna coccidiasisát, egereknél és majmoknál a bőrlaesiókat). Ezeket az eltéréseket rendszerint a terápiás tartományon belüli vagy annál magasabb szisztémás expozíciós szintek mellett észlelték, kivéve a patkányokat, ahol a magas szöveti megoszlás miatt a terápiás expozíció alatt kialakultak.

Egy hím patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban a 0,5 mg/ttkg és az azt meghaladó dózisok alkalmazása mellett a herék morfológiája megváltozott, a spermiumok motilitása, a spermiumszám és a plazma tesztoszteronszint pedig 5 mg/ttkg dózissnál lecsökkent, ami a terápiás expozíciós tartományon belül van, és ami a hím fertilitás csökkenését eredményezte. Ezek a folyamatok reverzibilisnek bizonyultak.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a nőstény fertilitást nem befolyásolta. Azonban az everolimusz legalább 0,1 mg/ttkg-os, nőstény patkányoknak adott orális dózissai (a napi 10 mg-os dózist kapó betegeknel észlelt $AUC_{0-24óra}$ körülbelül 4%-a) az implantáció előtti veszteség növekedését eredményezték.

Az everolimusz átjutott a placentán, és a foetusra toxikus volt. Patkányoknál az everolimusz a terápiás szint alatti szisztémás expozícióban embryo/foetotoxicitást idézett elő. Ez mortalitásban és csökkent foetalis tömegben nyilvánult meg. A csontvázeltérések és malformációk (sternum hasadék) incidenciája 0,3 és 0,9 mg/ttkg-nál növekedett. Nyulaknál az embryotoxicitás a késői resorptiók gyakoribbá válásában nyilvánult meg.

Fiatal patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatokban szisztémás toxicitást, köztük a testtömeg-növekedés és a táplálékfogyasztás csökkenését, valamint bizonyos fejlődési jellegzetességek késői megjelenését észlelték, amelyek a gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően teljesen vagy részlegesen megszűntek. Úgy tűnik, hogy a patkány-specifikus lencse eltérések valószínűsíthető kivételével (amire úgy tűnt, a fiatal állatok fogékonyabbak) nincsenek lényeges különbségek a fiatal állatok és a felnőtt állatok everolimusz mellékhatásokkal szembeni érzékenysége között. A fiatal majmokkal végzett toxicitási vizsgálat nem jelzett semmilyen jelentős toxicitást.

A releváns genotoxicitási végpontokra irányuló genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek klasztogén vagy mutagén aktivitásra utaló bizonyítékot. Az everolimusz legmagasabb dózissokig (ami egereknél a számított klinikai expozíció 4,3-szerese, patkányoknál annak 0,2-szerese volt) és legfeljebb 2 évig történő alkalmazása sem egereknél, sem patkányoknál nem jelzett semmilyen onkogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

butil-hidroxitoluol (E321)
magnézium-sztearát
laktóz-monohidrát
hipromellóz
A típusú kroszpovidon
vízmentes laktóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/poliamid/alumínium/PVC, perforált egységcsomagolású buborékcsomagolás, amely 10 × 1 tablettát tartalmaz.

Votubia 2,5 mg tableta

10 × 1, 30 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó kiszerelés.

Votubia 5 mg tableta

30 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó kiszerelés.

Votubia 10 mg tableta

10 × 1, 30 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az everolimusz lokális expozíción keresztül történő felszívódásának mértéke nem ismert. Ezért javasolt, hogy a gondozók kerüljék a szuszpenzióval való érintkezést. A szuszpenzió elkészítése előtt és után alapos kézmosásra van szükség.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Votubia 2,5 mg tableta

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tableta

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tableta

EU/1/11/710/006-008

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. szeptember 02.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 1 mg diszpergálódó tablettá
Votubia 2 mg diszpergálódó tablettá
Votubia 3 mg diszpergálódó tablettá
Votubia 5 mg diszpergálódó tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Votubia 1 mg diszpergálódó tablettá

1 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

0,98 mg laktózt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Votubia 2 mg diszpergálódó tablettá

2 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

1,96 mg laktózt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Votubia 3 mg diszpergálódó tablettá

3 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

2,94 mg laktózt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Votubia 5 mg diszpergálódó tablettá

5 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

4,90 mg laktózt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tablettá.

Votubia 1 mg diszpergálódó tablettá

Fehér vagy kissé sárgás, kerek, lapos, körülbelül 7,1 mm átmérőjű, metszett élű tablettá, bemetszés nélkül, egyik oldalán „D1”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 2 mg diszpergálódó tablettá

Fehér vagy kissé sárgás, kerek, lapos, körülbelül 9,1 mm átmérőjű, metszett élű tablettá, bemetszés nélkül, egyik oldalán „D2”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 3 mg diszpergálódó tableta

Fehér vagy kissé sárgás, kerek, lapos, körülbelül 10,1 mm átmérőjű, metszett élű tableta, bemetszés nélkül, egyik oldalán „D3”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 5 mg diszpergálódó tableta

Fehér vagy kissé sárgás, kerek, lapos, körülbelül 12,1 mm átmérőjű, metszett élű tableta, bemetszés nélkül, egyik oldalán „D5”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Refrakter görcsrohamokkal járó sclerosis tuberosa komplex (TSC)

A *Votubia* kiegészítő kezelésként javallott 2 éves és idősebb betegeknél, akiknél a másodlagos generalizációval járó vagy anélküli parciális refrakter görcsrohamok TSC-vel társulnak.

TSC-vel járó subependymális óriássejtes astrocytoma (SEGA)

A *Votubia* olyan, TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő felnőtt és gyermekkorú betegek kezelésére javallott, akiknek terápiás beavatkozásra van szükségük, de nem operálhatók.

A bizonyíték a SEGA térfogatának változásán, annak elemzésén alapul. További klinikai előny, úgy mint a betegséggel összefüggő tünetek javulása, nem mutatkozott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A *Votubia*-kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie, aki jártas a TSC-ben szenvedő betegek kezelésében és a terápiás gyógyszermonitorozásban.

Adagolás

Az optimális terápiás hatás elérése érdekében a dózis gondos titrálására lehet szükség. Az a dózis, amelyik tolerálható és hatásos lesz, betegenként változik. Az egyidejűleg alkalmazott epilepszia-ellenes kezelés befolyásolhatja az everolimusz metabolizmusát, és hozzájárulhat ehhez a különbséghez (lásd 4.5 pont).

Az adagolás a testfelszín (*body surface area* – BSA) alapján, a Dubois-képlet alkalmazásával kerül egyénileg meghatározásra, ahol a testtömeg (W) kilogrammokban, a testmagasság (H) centiméterekben van megadva:

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

Kezdő dózis és kitűzött mélyszerint TSC-vel járó SEGA-ban

A *Votubia* javasolt kezdő dózisa a SEGA-ban szenvedő betegek kezelésére 4,5 mg/m². Farmakokinetikai szimulációk alapján egy magasabb, 7 mg/m²-es kezdő dózis javasolt 1 - < 3 éves betegek esetében (lásd 5.2 pont). A kívánt dózis eléréséhez a különböző hatáserősségű *Votubia* tabletták kombinálhatók.

A SEGA-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél szóló adagolási javaslatok azonosak a SEGA-ban szenvedő felnőtt populációéval, kivéve az 1 - < 3 éves, valamint a májkárosodásban szenvedő betegeket (lásd alább a „Májkárosodás” pontot és az 5.2 pontot).

Kezdő dózis és kitűzött mélyszint refrakter görcsrohamokkal járó TSC-ben

A Votubia görcsrohamokban szenvedő betegek kezelésére javasolt kezdő dózist az 1. táblázat mutatja. A kívánt dózis elérésére különböző hatásereőségű Votubia diszpergálódó tabletták kombinálhatók.

1. táblázat A Votubia kezdő dózis a TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő betegeknél

Életkor	Kezdő dózis CYP3A4/PgP-induktor egyidejű alkalmazása nélkül	Kezdő dózis CYP3A4/PgP-induktor egyidejű alkalmazása mellett
< 6 év	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 év	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Görcsrohamokban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél az adagolási javaslatok azonosak a felnőtt populációéval, kivéve a 2 éves kortól a 6 évesnél fiatalabb tartományba eső betegeket (lásd fent az 1. táblázatban), valamint a májkárosodásban szenvedő betegeket (lásd alább a „Májkárosodás” pontot és az 5.2 pontot).

A dózis monitorozása

Az everolimusz teljes vér mélyszintet legalább egy héttel a kezelés elkezdése után meg kell mérni. Az adagolást úgy kell beállítani, hogy 5 - 15 ng/ml-es mélyszint alakuljon ki. Az optimális hatásosság eléréséért, egy magasabb mélyszint érdekében, a dózis a kitűzött tartományon belül – a tolerabilitás függvényében – megemelhető.

A dózis beállítása

Az egyénre szabott adagolást a dózis 1 - 4 mg-os lépésekben történő emelésével kell beállítani, hogy az optimális klinikai válaszreakcióhoz szükséges, kitűzött mélyszintet elérjék. A dózis beállításának tervezésekor a hatásosságot, a biztonságosságot, az egyidejűleg alkalmazott kezelést, valamint az aktuális mélyszintet is mérlegelni kell. A dózis egyénre szabott beállítása egyszerű arányosságon alapulhat:

$$\text{új everolimusz dózis} = \text{aktuális dózis} \times (\text{kitűzött koncentráció} / \text{aktuális koncentráció})$$

Például egy betegnél a BSA-n alapuló, aktuális dózis 4 mg, 4 ng/ml-es dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációval. Az 5 ng/ml-es alsó C_{min} határ feletti, például 8 ng/ml-es kitűzött koncentráció elérése érdekében az új everolimusz dózist 8 mg-nak kell lennie (az aktuális napi dózishoz képest egy 4 mg-os emelkedés).

Hosszú távú monitorozás

A TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő betegeknél a SEGA térfogatát a Votubia-kezelés elkezdése után megközelítőleg 3 hónappal meg kell mérni, és ezután a SEGA térfogatában mért változásnak, a megfelelő mélyszintnek és a tolerabilitásnak a figyelembe vételével a dózist módosítani kell.

A TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő betegeknél, valamint a TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő betegeknél a stabil dózis elérésekor a mélyszinteket 3 - 6 havonként kell monitorozni azoknál a betegeknél, akiknek változik a BSA-ja, vagy 6 - 12 havonként a stabil BSA-jú betegeknél, a kezelés időtartama alatt.

A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg nem jelentkezik elfogadhatatlan toxicitás.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek nem kell egy pótlólagos dózist bevennie, de a következő előírt dózist a szokásos módon vegye be.

A dózis mellékhatások miatti módosítása

Lehet, hogy a súlyos vagy intolerábilis, feltételezett mellékhatások kezeléséhez a dózis csökkentése és/vagy a Votubia-kezelés átmeneti megszakítása szükséges. Az 1. fokozatú mellékhatások esetén dózismódosítás általában nem szükséges. Ha a dózis csökkentése szükséges, akkor az ajánlott dózis megközelítőleg 50%-kal alacsonyabb, mint a korábban adott napi dózis. Az alábbi dóziscsökkentésekkor a legkisebb elérhető hatáserősséget és másnapenkénti adagolást kell figyelembe venni.

A 2. táblázat összefoglalja az egyes specifikus mellékhatások esetében a dózis módosítására vonatkozó ajánlásokat (lásd még 4.4 pont).

2. táblázat A Votubia dózisének módosítására vonatkozó ajánlások

Mellékhatás	Súlyosság	A Votubia dózisének módosítása
Nem fertőzőes eredetű pneumonitis	2. fokozat	A kezelés megszakítása mérlegelendő a tünetek \leq 1. fokozatúig történő javulásáig. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisének mintegy 50%-ával ismét elkezdhető. Ha 4 héten belül nem múlik el a mellékhatás, a kezelést abba kell hagyni.
	3. fokozat	A tünetek \leq 1. fokozatúig történő enyhüléséig a Votubia adását abba kell hagyni. A Votubia-kezelésnek a korábban alkalmazott napi dózisének mintegy 50%-ával való újraindítása mérlegelendő. 3. fokozatú toxicitás visszatérésekor a kezelés abbahagyása mérlegelendő.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.
Stomatitis	2. fokozat	A \leq 1. fokozatúig történő javulásig az adagolás átmeneti felfüggesztése szükséges. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető. Ha a stomatitis 2. fokozatban visszatér, akkor az adagolást \leq 1. fokozatúig történő javulásig fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisének mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	3. fokozat	A \leq 1. fokozatúig történő javulásig az adagolás átmeneti felfüggesztése. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisének mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.
Egyéb, nem haematológiai toxicitások (kivéve a metabolikus eseményeket)	2. fokozat	Ha a toxicitás tolerálható, a dózis módosítása nem szükséges. Ha a toxicitás nem tolerálhatóvá válik, az \leq 1. fokozatúig történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető. Ha a toxicitás 2. fokozatban visszatér, akkor a Votubia adagolását az \leq 1. fokozatúig történő javulásig fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózisének mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	3. fokozat	Az \leq 1. fokozatúig történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelésnek a korábban alkalmazott napi dózisének mintegy 50%-ával való újraindítása mérlegelendő. 3. fokozatú toxicitás visszatérésekor a kezelés abbahagyása mérlegelendő.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.

Metabolikus események (pl. hyperglykaemia, dyslipidaemia)	2. fokozat	A dózis módosítása nem szükséges.
	3. fokozat	Az adagolás átmeneti felfüggesztése szükséges. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.
Thrombocytopenia	2. fokozat (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Az $\leq 1.$ fokozatúig ($\geq 75 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető.
	3. & 4. fokozat ($< 50 \times 10^9/l$)	Az $\leq 1.$ fokozatúig ($\geq 75 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
Neutropenia	2. fokozat ($\geq 1 \times 10^9/l$)	A dózis módosítása nem szükséges.
	3. fokozat (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	A $\leq 2.$ fokozatúig ($\geq 1 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető.
	4. fokozat ($< 0,5 \times 10^9/l$)	A $\leq 2.$ fokozatúig ($\geq 1 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
Lázás neutropenia	3. fokozat	A $\leq 2.$ fokozatúig ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) történő javulásig és láztalanságig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A Votubia-kezelés a korábban alkalmazott napi dózissal mintegy 50%-ával ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A Votubia-kezelést abba kell hagyni.

¹ A súlyossági fokozat megállapítása a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 alapján történt.

Terápiás gyógyszermonitorozás

A vér everolimusz-koncentrációjának egy validált mérési módszerrel végzett terápiás gyógyszermonitorozása **szükséges**. A mélysíntet a kezdő dózis adása, minden dózis- vagy gyógyszerforma változtatás vagy a CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásának megkezdése vagy megváltoztatása után legalább 1 héttel (lásd 4.4 és 4.5 pont) vagy a hepaticus státuszban (Child–Pugh stádium) bekövetkezett bármilyen változás után meg kell mérni (lásd alább a „Májkárosodás” pontot és az 5.2 pontot). A mélysíntet a CYP3A4-induktorral való együttadás megkezdése vagy változtatása után 2 - 4 héttel meg kell mérni (lásd 4.4 és 4.5 pont), mert az indukált enzimek természetes lebomlási idejét számításba kell venni. Amikor lehetséges, a terápiás gyógyszermonitorozásra ugyanazt a vizsgálatot és laboratóriumot kell alkalmazni a kezelés teljes ideje alatt.

Gyógyszerforma átállítása

A Votubia 2 gyógyszerformában kapható: tablettá és diszpergálódó tablettá. A Votubia tablettá és a Votubia diszpergálódó tablettá egymással **nem** felcserélhető! A kívánt dózis eléréhez a két gyógyszerformát tilos kombinálni. A kezelt indikációnak megfelelően következetesen ugyanazt a gyógyszerformát kell alkalmazni.

A gyógyszerforma váltásakor a dózist az új gyógyszerforma legközelebb eső milligramm hatáserősségére kell módosítani, és az everolimusz mélysíntet legalább 1 héttel később meg kell mérni (lásd fent: „Terápiás gyógyszermonitorozás”).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

18 évesnél fiatalabb betegek:

A Votubia nem javasolt olyan, TSC-s 18 évesnél fiatalabb, SEGA-ban vagy refrakter görcsrohamokban szenvedő betegeknél, akiknek májkárosodásuk van.

18 éves és idősebb betegek:

- Enyhe májkárosodás (Child–Pugh A): a BSA alapján számított, javasolt kezdő dózis 75%-a (a legközelebbi hatáserősségre kerekítve).
- Közepesen súlyos májkárosodás (Child–Pugh B): a BSA alapján számított, javasolt kezdő dózis 50%-a (a legközelebbi hatáserősségre kerekítve).
- Súlyos májkárosodás (Child–Pugh C): a Votubia csak abban az esetben javasolt, ha az elérni kívánt előny felülmúlja a kockázatot. Ebben az esetben a BSA alapján számított dózis 25%-át (a legközelebbi hatáserősségre kerekítve) tilos túllépni.

Az everolimusz teljesvér mélyszerintet a kezelés elkezdése után legalább 1 héttel vagy a hepaticus státuszban (Child–Pugh) bekövetkező bármilyen változás után meg kell mérni.

Gyermekek és serdülők

A Votubia biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikai profilját 1 évesnél fiatalabb, TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A Votubia biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikai profilját 2 évesnél fiatalabb, TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nem tehető adagolási javaslat.

A klinikai vizsgálati eredmények nem mutatták, hogy a Votubia hatást gyakorolna a növekedésre vagy a serdülőkori fejlődésre.

Az alkalmazás módja

A Votubia-t szájon át, naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időpontban kell adni, mindig következetesen étkezéssel együtt vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont).

A Votubia diszpergálódó tablettákat kizárólag szuszpenzió formájában szabad bevenni, és tilos egészben lenyelni, összerágni vagy összetörni. A szuszpenzió szájfecskendőben vagy egy kis pohárban is elkészíthető. Oda kell figyelni arra, hogy a teljes dózis bevitelre kerüljön.

A szuszpenziót az elkészítés után azonnal be kell adni. Ha az elkészítés után szájfecskendőt alkalmazva 30 percen belül, illetve kis poharat alkalmazva 60 percen belül nem kerül beadásra, a szuszpenziót ki kell dobni, és új szuszpenziót kell készíteni (lásd 6.3 pont). Elkészítéshez kizárólag víz használható.

A kezelésre vonatkozó további részleteket lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb rapamicin származékkal vagy a készítmény a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem fertőzőes eredetű pneumonitis

A nem fertőzőes eredetű pneumonitis a rapamicin-származékok, köztük az everolimusz csoportjába tartozó. Nem fertőzőes eredetű pneumonitist (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is) nagyon gyakran leírtak az everolimuszt előrehaladott vesesejtes carcinoma miatt szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Az esetek némelyike súlyos volt, és ritkán halálos kimenetelt észleltek. A nem fertőzőes eredetű pneumonitis diagnózisára kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi jelek és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, pleurális folyadékgyülem, köhögés vagy dyspnoe, és akiknél a fertőzőes, neoplasticus és egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok segítségével kizárták. A nem fertőzőes eredetű pneumonitis differenciáldiagnózisa esetén az opportunisták fertőzéseket, például a pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoniát (PJP, PCP) ki kell zárni (lásd alább a „Fertőzések” pontot). A betegeknél el kell mondani, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem fertőzőes eredetű pneumonitisre gyanús radiológiai elváltozások alakulnak ki, és csak kevés tünetük van vagy tünetmentesek, a Votubia-kezelést dózismódosítás nélkül folytatni lehet. Amennyiben a tünetek közepesen súlyosak, akkor mérlegelni kell a kezelésnek a tünetek javulásáig történő megszakítását. Kortikoszteroidok alkalmazása lehet javallt. A Votubia adását a korábban alkalmazottnál megközelítőleg 50%-kal alacsonyabb napi dózisban újra el lehet kezdeni.

Azokban az esetekben, amikor a nem fertőzőes eredetű pneumonitis tünetei súlyosak, a Votubia-kezelést abba kell hagyni, és a klinikai tünetek megszűnéséig kortikoszteroidok alkalmazása lehet javallt. A Votubia adását az adott klinikai körülményektől függően a korábban alkalmazottnál megközelítőleg 50%-kal alacsonyabb napi dózisban újra el lehet kezdeni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a nem fertőzőes eredetű pneumonitis kezelésére kortikoszteroidok alkalmazására van szükség, a pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) profilaxisa mérlegelhető.

Fertőzések

Az everolimusz immunszuppresszív tulajdonságokkal rendelkezik, és a beteget fogékonyá teheti a bakteriális, gomba- vírus- vagy protozoonok okozta fertőzésekkel, köztük az opportunisták patogének okozta fertőzésekkel szemben (lásd 4.8 pont). Lokális és szisztémás fertőzéseket, köztük pneumoniát, más bakteriális fertőzéseket, invazív gombafertőzéseket, például aspergillosist, candidiasist vagy pneumocystis jirovecii (carinii) pneumoniát (PJP, PCP), valamint vírusfertőzéseket, köztük a hepatitis B vírus reaktiválódását írták le az everolimuszt szedő betegeknél. Ezeknek a fertőzéseknek egy része felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél súlyos (pl. szepszishez [beleértve a septicus sokkot is], légzési- vagy májelégtelenséghez vezető) és alkalmanként halálos volt (lásd 4.8 pont).

Az orvosoknak és a betegeknél tisztában kell lenniük azzal, hogy a Votubia szedése mellett fokozott a fertőzések kockázata. A már meglévő fertőzéseket megfelelően kezelni kell, és azoknak teljesen meg kell gyógyulniuk a Votubia-kezelés megkezdése előtt. A Votubia szedése alatt figyelni kell a fertőzések okozta jeleket és tüneteket. Ha fertőzést diagnosztizáltak, akkor azonnal megfelelő kezelést kell elkezdeni, és mérlegelni kell a Votubia-kezelés szüneteltetését vagy abbahagyását.

Ha invazív szisztémás gombafertőzést diagnosztizálnak, akkor a Votubia-kezelést azonnal és véglegesen abba kell hagyni, és a beteget megfelelő gombaellenes kezelésben kell részesíteni.

Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) esetéről számoltak be az everolimuszt kapó betegeknél, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A PJP/PCP kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazásához társulhat. Ha kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazása szükséges, a PJP/PCP profilaxisa mérlegelendő.

Túlérzékenységi reakciók

Az everolimusz mellett a következő, de nem csak ezekkel a tünetekkel manifesztálódó túlérzékenységi reakciókat észlelték: anaphylaxia, dyspnoe, kipirulás, mellkasi fájdalom vagy angiooedema (pl. a légutak vagy a nyelv feldagadása, légzésromlással vagy anélkül) (lásd 4.3 pont).

ACE gátlók egyidejű alkalmazása

Az egyidejűleg ACE-gátlót (pl. ramipril) szedő betegeknél az angioödéma (pl. a nyelv vagy a légutak duzzanata légzési nehézséggel vagy anélkül) veszélye nőhet (lásd 4.5 pont).

Stomatitis

A stomatitis, beleértve a szájüreg kifeléyesedését és az oralis mucositist is, a leggyakrabban jelentett mellékhatás a Votubia-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A stomatitis legtöbbször a kezelés első 8 hetében jelentkezik. Egy postmenopausális emlőrákban szenvedő, Afinitor-ral (everolimusz) és exemesztánnal kezelt betegek egykaros vizsgálata arra utal, hogy a kezelés első 8 hete alatt egy alkoholmentes, kortikoszteroid belsőleges oldat, szájvíz formájában történő adása csökkentheti a stomatitis előfordulási gyakoriságát és súlyosságát (lásd 5.1 pont). Ezért a stomatitis kezeléséhez hozzátartozhat a lokális kezelések profilaktikus (felőntekben) és/vagy terápiás alkalmazása, mint például egy alkoholmentes, kortikoszteroid belsőleges oldat, szájvíz formájában történő adása. Ugyanakkor az alkoholt, hidrogén-peroxidot, jódot és kakukkfűvet tartalmazó származékok alkalmazása kerülendő, mivel ezek súlyosbíthatják az állapotot. A gombák okozta fertőzések monitorozása és kezelése javasolt, különösen a szteroid-bázisú gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Gombaellenes szerek a gombafertőzés diagnosztizálásáig nem alkalmazhatók (lásd 4.5 pont).

Vérzés

Súlyos vérzéses eseteket jelentettek, néha halálos kimenetellel, az everolimuszt onkológiai okok miatt szedő betegeknél. A vese súlyos vérzéses eseteit TSC-vel kezelt betegek esetében nem jelentették.

A Votubia-t szedő betegek esetében elővigyázatosság szükséges, különösen olyan hatóanyagok együttes adása esetén, amelyekről ismert, hogy befolyásolják a vérlemezke-funkciót vagy növelhetik a vérzés rizikóját, valamint, ha az anamnézisben vérzéses megbetegedések szerepelnek. Az egészségügyi személyzetnek és a betegeknél a teljes kezelési időszak során figyelnie kell a vérzés jeleit és tüneteit, különösképpen, ha a vérzés rizikófaktora kombinálódnak.

Veseelégtelenség esetei

Veseelégtelenség eseteit (beleértve az akut veseelégtelenséget) észlelték Votubia-val kezelt betegeknél, néha halálos kimenetellel (lásd 4.8 pont). A betegek vesefunkcióját rendszeresen ellenőrizni kell, főként egyéb rizikófaktokok jelenléte esetén, melyek tovább ronthatják azt.

Laboratóriumi vizsgálatok és ellenőrzés

Veseműködés

Votubia-val kezelt betegeknél a szérumban kreatininszint rendszerint enyhe emelkedéséről, valamint proteinuriáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A Votubia-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a veseműködés, ezen belül a vér karbamidnitrogénszint, a vizeletben lévő fehérje, vagy a szérumban kreatininszint ellenőrzése javasolt.

Vércukor

Votubia-val kezelt betegeknél hyperglykaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). A Votubia-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként az éhomi vércukorszint ellenőrzése javasolt. A Votubia más, a vércukorszintet potenciálisan emelő gyógyszerrel való együttes adásakor gyakoribb ellenőrzés szükséges. Amikor lehetséges, a Votubia-kezelés elkezdése előtt a betegeknél optimálisan beállított vércukorszintet kell elérni.

Vérzsírok

Votubia-val kezelt betegeknél dyslipidaemiáról számoltak be (beleértve a hypercholesterinaemiát és hypertriglyceridaemiát is). A Votubia-kezelés megkezdése előtt és később is rendszeresen a vér koleszterin- és trigliceridszintjének monitorozása, valamint megfelelő gyógyszeres kezelés is javasolt.

Haematologiai paraméterek

Votubia-val kezelt betegeknél a haemoglobinszint, a lymphocyta-, neutrophil- és thrombocytaszám csökkenéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A Votubia-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a teljes vérkép ellenőrzése javasolt.

Gyógyszerkölcsönhatások

CYP3A4 és/vagy a multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (PgP) -inhibitorok és induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a **közepesen erős** CYP3A4 és/vagy PgP-inhibitorokkal vagy induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Az everolimusz mélyponti koncentrációjának monitorozására és a Votubia dózisának módosítására lehet szükség (lásd 4.5 pont).

Az **erős** CYP3A4/PgP-inhibitorokkal történő együttadás az everolimusz plazmakoncentrációjának nagymértékű emelkedését eredményezi (lásd 4.5 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat adagolási ajánlások kidolgozására ebben a helyzetben. Ezért a Votubia és az **erős** inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerinterakció lehetősége miatt a Votubia óvatosan adandó együtt alacsony terápiás indexű orális CYP3A4-szubsztrátokkal. Amennyiben a Votubia adása alacsony terápiás indexű orális CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. pimozyd, terfenadin, asztemizol, ciszaprid, kinidin, ergot alkaloida származékok vagy karbamazepin) együtt történik, a betegnél figyelni kell az orális CYP3A4 szubsztrátok kiséreírataiban leírt mellékhatásokat (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

A Votubia alkalmazása nem javasolt az alábbi betegeknél:

- Olyan **18 éves és idősebb betegek, akiknek SEGA-juk vagy refrakter görcsrohamuk** és egyidejűleg súlyos májkárosodásuk van (Child–Pugh C), kivéve, ha a potenciális előny felülmúlja a kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont).
- Olyan **18 év alatti betegek, akiknek SEGA-juk vagy refrakter görcsrohamuk** és egyidejűleg májkárosodásuk van (Child–Pugh A, B és C) (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vakcinációk

A Votubia-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont). Azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél nincs szükség azonnali kezelésre, a kezelés megkezdése előtt az ajánlott, élő vírust tartalmazó gyermekkori védőoltási sorozatok helyi terápiás ajánlások szerinti befejezése javasolt.

Sebgyógyulási zavarok

A csökkent sebgyógyulási képesség a rapamicin származékok, köztük a Votubia csoportthatása. Ezért a Votubia perioperatív időszakban történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Sugárkezelési szövődmények

Komoly és súlyos sugárreakciókról (úgy mint sugárzás okozta nyelőcsőgyulladásról, sugárzás okozta pneumonitistról és sugárzás okozta bőrsérülésről), beleértve a halálos eseteket is, számoltak be olyan esetekben, amikor az everolimusz sugárkezelés közben vagy nem sokkal azt követően szedték. A besugárzás okozta toxicitás súlyosbodásának lehetősége miatt elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik a sugárkezeléshez közeli időben szednek everolimuszt.

Továbbá korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindrómáról (radiation recall syndrome, RRS) is beszámoltak olyan, everolimuszt szedő betegeknél, akik korábban sugárkezelésben részesültek. RRS esetén az everolimusz-kezelés megszakítását vagy leállítását fontolóra kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az everolimusz egy CYP3A4-szubsztrát, és ugyanakkor szubsztrátja és közepesen erős inhibitora a PgP-nek is. Következésképpen az everolimusz felszívódását és azt követő eliminációját befolyásolhatják azok a készítmények, amelyek hatnak a CYP3A4-re és/vagy a PgP-re. *In vitro* az everolimusz a CYP3A4 kompetitív inhibitora és a CYP2D6 kevert inhibitora.

Egyes kiválasztott CYP3A4- és PgP-inhibitorokkal és -induktorokkal való ismert és elméleti kölcsönhatások az alábbi, 3. táblázatban vannak felsorolva.

Az everolimusz koncentrációkat emelő CYP3A4- és PgP-inhibitorok

A CYP3A4- és PgP-inhibitor vegyületek emelhetik az everolimusz koncentrációját a vérben azáltal, hogy csökkentik az everolimusz metabolizmusát vagy az intestinalis sejtekből történő effluxát.

Az everolimusz-koncentrációt csökkentő CYP3A4- PgP-induktorok

A CYP3A4-et vagy a PgP-t indukáló hatóanyagok az everolimusz metabolizmusának vagy az intestinalis sejtekből történő effluxának a fokozásával csökkenthetik az everolimusz koncentrációját a vérben.

3. táblázat Egyéb hatóanyagok hatása az everolimuszra

Kölcsönhatásonként csoportosított hatóanyagok	Kölcsönhatás – Everolimusz AUC/C_{max} változás Mértani közép arány (észlelt tartomány)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Erős CYP3A4/PgP-inhibitorok</i>		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-szeres (szélső értékek: 11,2 - 22,5) C _{max} ↑4,1-szeres (szélső értékek: 2,6 - 7,0)	A Votubia és az erős inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.
Itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol	Nem vizsgálták. Az everolimusz-koncentrációk nagy növekedése várható.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, szakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

Közepesen erős CYP3A4/PgP-inhibitorok		
Eritromicin	AUC ↑4,4-szeres (szélső értékek: 2,0 - 12,6) C _{max} ↑2,0-szeres (szélső értékek: 0,9 - 3,5)	Elővigyázatosság szükséges, ha a közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem kerülhető el.
Imatinib	AUC ↑3,7-szeres C _{max} ↑2,2-szeres	
Verapamil	AUC ↑3,5-szeres (szélső értékek: 2,2 - 6,3) C _{max} ↑2,3-szeres (szélső értékek: 1,3 - 3,8)	Ha a betegnek közepesen erős CYP3A4- vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásra van szüksége, akkor a napi dózist megközelítőleg 50%-kal csökkenteni kell. A mellékhatások enyhítése érdekében további dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.2 és 4.4 pont). Az everolimusz mélyszeitjét egy közepesen erős CYP3A4- vagy PgP-inhibitor adása után legalább 1 héttel meg kell mérni. Amennyiben a közepesen erős inhibitor adását abbahagyják, akkor a Votubia dózisának az együttes alkalmazás megkezdése előtti dózissra való visszatérése előtt egy legalább 2 - 3 napos kimosódási periódussal kell számolni (a leggyakrabban használatos közepesen erős inhibitorok átlagos eliminációs ideje). Az everolimusz mélyszeitjét legalább 1 héttel később meg kell mérni (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Ciclosporin, per os	AUC ↑2,7-szeres (szélső értékek: 1,5 - 4,7) C _{max} ↑1,8-szeres (szélső értékek: 1,3 - 2,6)	
Kannabidiol (PgP-inhibitor)	AUC ↑2,5-szeres C _{max} ↑2,5-szeres	
Flukonazol	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Amprenavir, fozamprenavir	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Grépfrútlé vagy egyéb, a CYP3A4/PgP-re ható ételek	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható (a hatás nagymértékben változik).	A kombinációt kerülni kell.

Erős és közepesen erős CYP3A4-induktorok		
Rifampicin	AUC ↓63% (szélső értékek: 0 - 80%) C _{max} ↓58% (szélső értékek: 10 - 70%)	<p>Az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell.</p> <p>Az egyidejűleg erős CYP3A4-induktorokat kapó SEGA-ban szenvedő betegeknél az erős induktorokat nem szedő betegekével azonos expozíció eléréséhez a Votubia dózisának emelésére lehet szükség. Az adagolást úgy kell beállítani, hogy 5 - 15 ng/ml-es mélysint alakuljon ki, lásd alább.</p> <p>Az everolimusz-kezelés kezdetén egyidejűleg erős CYP3A4-induktorokat (pl. enziminduktor antiepileptikumokat, karbamazepint, fenobarbitált és fenitoint) kapó betegeknél magasabb kezdő dózisa van szükség az 5 - 15 ng/ml-es mélysint eléréséhez (lásd 1. táblázat).</p> <p>Az everolimusz-kezelés elkezdésekor erős induktorokat egyidejűleg nem kapó betegeknél az egyidejű alkalmazáskor egy magasabb Votubia dózisa lehet szükség. Ha a koncentráció 5 ng/ml alatt van, akkor a dózis emelése előtt a mélysint ellenőrzése és a tolerabilitás értékelése mellett a napi dózist 1 mg - 4 mg-os lépésekkel lehet emelni.</p> <p>Egy másik, egyidejűleg adott erős CYP3A4-induktor adásakor lehet, hogy nem szükséges a dózis további módosítása. A kiegészítésként adott induktor elkezdése után 2 héttel az everolimusz mélysintet értékelni kell. A kitűzött mélysint fenntartása érdekében szükség szerint a dózist 1 mg - 4 mg-os lépésekkel kell módosítani.</p> <p>A többféle erős CYP3A4-induktor egyike adásának abbahagyásakor lehet, hogy nem szükséges a dózis további módosítása. A többféle erős CYP3A4-induktor egyikének abbahagyása után 2 héttel az everolimusz mélysintet értékelni kell.</p>
Dexametazon	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	
Antiepileptikumok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin)	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	
Efavirenz, nevirapin	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	

		Amennyiben az összes erős induktor adását abbahagyják, akkor a Votubia adagjának az együttes alkalmazás megkezdése előtti dózissra való visszatérése előtt egy legalább 3-5 napos kimosódási periódussal kell számolni (az enzim-deindukció reális ideje). Az everolimusz mélyszintjét 2-4 héttel később meg kell mérni, mert az indukált enzimek természetes lebomlási idejét számításba kell venni (lásd 4.2 és 4.4 pont).
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. Az expozíció nagymértékű csökkenése várható.	Everolimusz-kezelés ideje alatt nem szabad közönséges orbáncfű tartalmú készítményeket alkalmazni.

Gyógyszerek, melyeknek a plazmakoncentrációját az everolimusz megváltoztathatja

In vitro eredmények alapján a napi 10 mg-os *per os* dózis után elért szisztémás koncentráció nem valószínű, hogy gátolná a PgP-t, CYP3A4-et és a CYP2D6-ot. Azonban a CYP3A4 és a PgP belfalban történő gátlása nem zárható ki. Egy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a midazolám, egy szenzitív CYP3A-tesztsubstrát everolimusszal történő orális együttadása a midazolám C_{max} -értékének 25%-os, valamint $AUC_{(0-inf)}$ -értékének 30%-os emelkedését eredményezte. Ennélfogva az everolimusz befolyásolhatja az orálisan egyidejűleg adott CYP3A4-szubstrátok biohasznosulását. Mindazonáltal, a szisztémásan adott CYP3A4-szubstrátok expozíciójára kifejtett klinikailag releváns hatás nem várható (lásd 4.4 pont).

Az EXIST-3-vizsgálatban (CRAD001M2304-vizsgálat) az everolimusz az antiepileptikumoknak, a karbamazepinnek, a klobazámnak, valamint a klobazám metabolitjának, az N-dezmetil-klobazámnak az adagolás előtti koncentrációit megközelítőleg 10%-kal megnövelte. Előfordulhat, hogy ezen antiepileptikumok adagolás előtti koncentrációinak a növekedése klinikailag nem jelentős, de a szűk terápiás indexű antiepileptikumok, például a karbamazepin dózisának módosítása mérleghető. Az everolimusznak nincs hatása a CYP3A4-szubstrát antiepileptikumok (klonazepám, diazepam, felbamát és zonisamid) adagolás előtti koncentrációira.

ACE gátlók egyidejű alkalmazása

Az egyidejűleg ACE-gátlót (pl. ramipril) szedő betegeknél az angioödéma veszélye nőhet (lásd 4.4 pont).

Egyidejű ketogén diéta

A ketogén diéta hatása az mTOR-gátláson keresztül érvényesülhet. Klinikai adatok hiányában a nemkívánatos eseményekre gyakorolt additív hatás nem zárható ki, amikor az everolimuszt ketogén diétával együtt alkalmazzák.

Vakcinációk

Az oltásra kialakuló immunreakció érintett lehet és ezért lehet, hogy a Votubia-kezelés ideje alatt a vakcináció kevésbé hatékony. A Votubia-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell. Élő vakcinákra példa: intranasalis influenza, kanyaró, mumps, rubeola, orális polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), sárgaláz, varicella és a TY21a typhus vakcina.

Sugárkezelés

Everolimuszt kapó betegeknél a sugárkezelés okozta toxicitás súlyosbodását jelentették (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (pl. orális, parenterális, vagy nem ösztrogén tartalmú implantált hormonális fogamzásgátlás, progeszteron alapú fogamzásgátlók, hysterectomia, petevezeték lekötés, teljes absztinencia, barrier módszerek, méhen belüli eszköz [IUD] és/vagy női/férfi sterilizálás) amíg everolimuszt kapnak, és a kezelés befelyezése után legfeljebb 8 hétig.

A férfibeteget nem kell eltiltani a gyermeknemzéstől.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az everolimusz tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitási hatásokat mutattak, köztük embryotoxicitást és foetotoxicitást (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Az everolimusz terhesség alatti, illetve fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél történő alkalmazása nem javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az everolimusz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányoknál azonban az everolimusz és/vagy annak metabolitjai átjutnak az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Ezért az everolimuszt szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt és 2 hétig az utolsó dózis után.

Termékenység

Az everolimusz lehetséges férfi és női fertilitást okozó hatása nem ismert, mindazonáltal nőbetegeknél másodlagos amenorrhoeát és társult luteinizáló hormon (LH)/ folliculus stimuláló hormon (FSH) egyensúlyzavart tapasztaltak (lásd még 5.3 pont a férfi és női reproduktív rendszert érintő preklinikai eredményeket). A nem klinikai eredmények alapján az everolimusz-kezelés csökkentheti a férfi és női fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Votubia kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy legyenek óvatosak, ha a Votubia-kezelés alatt fáradtságot észlelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Három randomizált, kettős vak, placebo kontrollos, kulcsfontosságú (pivotális) III. fázisú vizsgálat, beleértve a kettős vak, nyílt elrendezésű kezelési időszakot is, és egy nem randomizált, nyílt elrendezésű, egykaros II. fázisú vizsgálat járul hozzá a Votubia biztonságossági profiljához (n = 612, köztük 409, < 18 éves beteg; az expozíció medián időtartama 36,8 hónap volt [szélső értékek 0,5 - 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Ez egy randomizált, kettős vak, kontrollos III. fázisú vizsgálat volt, ami a kiegészítő kezelésként adott alacsony- és magas everolimusz-expozíciót (alacsony völgykoncentráció [LT] tartomány: 3 - 7 ng/ml [n = 117] és magas völgykoncentráció [HT] tartomány: 9 - 15 ng/ml [n = 130]) hasonlította össze a placebóval (n = 119) az 1 - 3 antiepileptikumot kapó, TSC-ben és refrakter parciális görcsrohamokban szenvedő betegeknél. A kettős vak periódus medián időtartama 18 hét volt. A Votubia-expozíció kumulatív medián időtartama (361 olyan beteg, aki legalább egy dózis everolimuszt bevett) 30,4 hónap volt (szélső értékek 0,5 - 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Ez egy, az everolimusszal végzett (n = 79), placebohoz viszonyított (n = 39), randomizált, kettős vak, kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amit olyan betegekkel végeztek, akiknek vagy TSC mellett renalis angiomyolipomájuk (n = 113) vagy sporadikus lymphangioliomyomatosis (LAM) mellett renalis angiomyolipomájuk (n = 5) volt. A vak elrendezésű vizsgálati kezelés medián időtartama 48,1 hét volt (szélső értékek 2 - 115) a Votubia-t kapó betegeknél és 45,0 hét volt (szélső értékek 9 - 115) a placebót kapóknál. A Votubia-expozíció kumulatív medián időtartama (112 olyan beteg, aki legalább egy dózis everolimuszt kapott) 46,9 hónap volt (szélső értékek 0,5 - 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Ez egy, az everolimusszal végzett (n = 78), placebohoz viszonyított (n = 39), randomizált, kettős vak, kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amit az életkorra való tekintet nélkül olyan, TSC-ben szenvedő betegekkel végeztek, akiknek SEGA-juk volt. A vak elrendezésű vizsgálati kezelés medián időtartama 52,2 hét volt (szélső értékek 24 - 89) a Votubia-t kapó betegeknél és 46,6 hét volt (szélső értékek 14 - 88) a placebót kapóknál. A Votubia-expozíció kumulatív medián időtartama (111 olyan beteg, aki legalább egy dózis everolimuszt kapott) 47,1 hónap volt (szélső értékek 1,9 - 58,3).
- **CRAD001C2485:** Ez egy, az everolimusszal SEGA-s betegek bevonásával végzett (n = 28), prospektív, nyílt, egykarú, II. fázisú vizsgálat volt. Az expozíció medián időtartama 67,8 hónap volt (szélső értékek 4,7 - 83,2).

A fenti vizsgálatokban jelentett összes nemkívánatos esemény felülvizsgálata és orvosi értékelése alapján a Votubia alkalmazásával összefüggőnek tartott nemkívánatos események (mellékhatások) az alábbiakban kerülnek leírásra.

A összesített biztonságossági adatok szerint a leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 1/10$; csökkenő sorrendben): stomatitis, láz, nasopharyngitis, diarrhoea, felső légúti fertőzés, hányás, köhögés, bőrkiütés, fejfájás, amenorrhoea, acne, pneumonia, húgyúti fertőzés, sinusitis, szabálytalan menstruáció, pharyngitis, csökkent étvágy, fáradtság, hypercholesterinaemia és hypertonia.

A leggyakoribb 3 - 4. fokozatú mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 1\%$) a pneumonia, a stomatitis, az amenorrhoea, a neutropenia, a láz, a szabálytalan menstruáció, a hypophosphataemia, a diarrhoea és a cellulitis voltak. A fokozatok a CTCAE 3.0 és 4.03 verziót követik.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat a három TSC-vizsgálatban everolimusszal kezelt betegek összesített adatai alapján mutatja a mellékhatások előfordulási gyakoriságát (beleértve mind a kettős vak, mind a nyílt kiterjesztett fázist, ahol volt). A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat A TSC vizsgálatokban jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Nasopharyngitis, felső légúti fertőzések, pneumonia ^a , húgyúti fertőzés, sinusitis, pharyngitis
Gyakori	Otitis media, cellulitis, streptococcus eredetű pharyngitis, vírusos gastroenteritis, gingivitis
Nem gyakori	Herpes zoster, sepsis, vírusos bronchitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Anaemia, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, lymphopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy, hypercholesterinaemia
Gyakori	Hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia, hypophosphataemia, hyperglykaemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Insomnia, agresszív irritabilitás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás
Nem gyakori	Dysgeusia
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hypertonia
Gyakori	Lymphoedema
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Köhögés
Gyakori	Orrvérzés, pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Stomatitis ^b , hasmenés, hányás
Gyakori	Székrekedés, hányinger, hasi fájdalom, flatulencia, szájüregi fájdalom, gastritis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkiütés ^c , acne
Gyakori	Száraz bőr, dermatitis acneiformis, pruritus, alopecia
Nem gyakori	Angioedema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Proteinuria

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Amenorrhoea ^d , szabálytalan menstruáció ^d
Gyakori	Menorrhagia, ovarium cysta, hüvelyi vérzés
Nem gyakori	Menstruáció késése ^d
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Láz, fáradtság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Emelkedett laktát-dehidrogenázszint a vérben, emelkedett luteinizáló hormonszint a vérben, testtömeg-csökkenés
Nem gyakori	Emelkedett follikulus stimuláló hormonszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem ismert ^e	Korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindróma (radiation recall syndrome, RRS), sugárkezelés okozta reakciók súlyosbodása
^a	Beleértve a pneumocystis jirovecii (carinii) pneumóniát (PJP, PCP) is.
^b	Beleértve a stomatitist, a szájüreg kifeléyesedését, az aphtosus fekélyt (nagyon gyakori); a nyelv kifeléyesedését, az ajak kifeléyesedését (gyakori) és az ínyfájdalmat, a glossitist is (nem gyakori).
^c	Beleértve a kiütést (nagyon gyakori), az erythematosus kiütést, az erythemát (gyakori) és a generalizált kiütést, a maculo-papularis kiütést, a macularis kiütést is (nem gyakori).
^d	A gyakoriság megállapítása az összesített adatokból a 10 és 55 év közötti, éppen kezelést kapó nők száma alapján történt.
^e	A forgalombahozatal után észlelt mellékhatások.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Klinikai vizsgálatokban az everolimuszt összefüggésbe hozták a hepatitis B reaktiválódásának súlyos, köztük halálos kimenetelű eseteivel. A fertőzés immunszuppressziós időszakok alatti reaktiválódása előre várható reakció.

Klinikai vizsgálatokban és poszt-marketing spontán bejelentésekben az everolimusz veseelégtelenség eseteivel (beleértve a halálos kimenetelűt), proteinúriával és emelkedett szérum kreatininszinttel hozták összefüggésbe. A vesefunkció folyamatos ellenőrzése javasolt (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban az everolimusz adása vérzésemekkel járt együtt. Ritkán, az onkológiai okok miatt kezelt betegeknél halálos kimenetel is előfordult (lásd 4.4 pont). A vese súlyos vérzésemeseteit TSC-vel kezelt betegek esetében nem jelentették.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követő spontán bejelentésekben az everolimusz pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) eseteivel járt, melyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Az onkológiai klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követő spontán bejelentésekben megfigyelt további mellékhatások a szívelégtelenség, a tüdőembólia, a mélyvénás thrombosis, a sebgyógyulási zavar és a hyperglykaemia voltak.

Klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követő spontán bejelentésekben angiooedemáról számoltak be, az ACE-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás során vagy anélkül (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A sarkatalos II. fázisú vizsgálatban a 28 SEGA-s beteg közül 22 18 év alatti volt, és a pivotális III. fázisú vizsgálatban a 117, SEGA-ban szenvedő, vizsgált beteg közül 101 volt 18 évnél fiatalabb. A pivotális III. fázisú vizsgálatban és a 366, TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő, vizsgált beteg közül 299 volt 18 évnél fiatalabb. A gyermekeknél és a serdülőknél a mellékhatások általános típusa, gyakorisága és súlyossága rendszerint megegyezett a felnőtteknél megfigyelttel, kivéve a fertőzéseket, amelyekről nagyobb gyakorisággal és súlyossággal számoltak be a 6 évnél fiatalabb gyermekeknél. A 137, 6 évesnél fiatalabb betegből 49-nél (36%) jelentkezett 3/4 fokú fertőzés, összehasonlítva a 6 - 18 éves betegekkel, ahol a 272-ből 53 esetben (19%), illetve a 18 éves és annál idősebb betegekkel, ahol a 203-ból 27 esetben (13%). A 409, 18 évesnél fiatalabb, everolimuszot kapó beteg közül két halálos fertőzőesetet jelentettek.

Idősek

Az onkológiai biztonságossági vizsgálatban az everolimusszal kezelt betegek 37%-a volt 65 éves, vagy annál idősebb. Azoknak az onkológiai betegeknek a száma, akiknél a kezelést a mellékhatások miatt fel kellett függeszteni, az 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében gyakoribb volt (20%, illetve 13%). A kezelés felfüggesztéséhez vezető leggyakoribb mellékhatás a pneumonitis (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is), a szédülés, a dyspnoe és a stomatitis volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az embereknél történő túladagolással kapcsolatban szerzett tapasztalat nagyon korlátozott. Legfeljebb 70 mg-os egyszeri dózisokat adtak, elfogadható akut tolerabilitással.

Túladagolás gyanúja esetén elengedhetetlenül szükséges az everolimusz vérszint mérése. Minden túladagolás esetén általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni. Az everolimuszot nem tartják releváns méréskben dializálhatónak (6 órás haemodialysissel kevesebb, mint 10% volt eltávolítható).

Gyermekek és serdülők

Korlátozott számú gyermekgyógyászati beteg kapott 10 mg/m²/napnál magasabb dózisokat. Ezekben az esetekben akut toxicitási tünetekről nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EG02

Hatásmechanizmus

Az everolimusz egy szelektív mTOR (emlős rapamicin-célpont – mammalian target of rapamycin) -inhibitor. Az mTOR egy kulcsfontosságú szerin-treonin-kináz, amelynek aktivitása számos humán daganat esetén közismerten fokozott. Az everolimusz az intracelluláris FKBP-12 fehérjéhez kötődik komplexet képezve, ami gátolja az mTOR komplex-1 (mTORC1) aktivitását. Az mTORC1 jelátviteli út gátlása megakadályozza a fehérjék transzlációját és szintézisét az S6 riboszomális protein-kináz és a sejtciklusban, az angiogenesisben és a glikolízisben résztvevő fehérjéket szabályozó eukarióta elongációs faktor 4E-kötő fehérje (4EBP-1) aktivitásának csökkentése révén. Az everolimusz csökkentheti a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintjét. TSC-ben szenvedő betegeknél az everolimusszal történő kezelés növeli a VEGF-A, és csökkenti a VEGF-D szintet. Az everolimusz a daganatsejt, az endothelsejtek, fibroblastok és az érfal simaizomsejtek növekedésének és proliferációjának erős inhibitora, valamint kimutatták, hogy *in vivo* és *in vitro* a szolid tumorokban csökkenti a glikolízist.

Az mTORC1 jelátvitel két elsődleges regulátora az onkogén-szuppresszor TSC 1 és 2 (TSC1, TSC2). Akár a TSC1, akár a TSC2 elvesztése emelkedett rheb-GTP-szinthez vezet, ami egy, a Ras-családba tartozó GTP-áz, ami kölcsönhatásba lép az mTORC1-kompleksszel, és annak aktiválódását okozza. Az mTORC1 aktiválódása egy egyirányú kináz-jelátviteli kaszkádkhoz vezet, beleértve az S6 kinázok aktiválódását is. A TSC szindrómában a TSC1 vagy a TSC2 gént inaktiváló mutációk testszerte hamartomák kialakulásához vezetnek. Az agyszövetben bekövetkezett patológiai elváltozások mellett, amelyek görcsrohamot okozhatnak, a TSC-ben lévő epilepszia pathogenezisében az mTOR útvonal is szerepet játszik. Az mTOR szabályozza azt a fehérjeszintézist és többféle cellularis funkció haladását, ami befolyásolhatja a neuronális excitabilitást és epileptogenezist. Az mTOR fokozott aktiválása neuronális dysplasiát, aberráns axonogenezist és dendritképződést, fokozott excitatorikus szinaptikus ingeráramot, csökkent myelinizációt valamint a corticalis laminaris struktúra felbomlását eredményezi, ami a neuronális fejlődés és funkció rendellenességeihez vezet. Az agyi mTOR regulációs zavar preklinikai vizsgálati modelljeiben igazolták, hogy egy mTOR-inhibitorral, például az everolimusszal végzett kezelés meghosszabbíthatja a túlélést, gátolhatja a görcsrohamokat, meggátolhatja az újonnan megjelenő görcsrohamok kialakulását, és megelőzheti az idő előtti halálozást. Összességében az everolimusz nagyon aktív a TSC-nek ebben a neuronális modelljében, és előnyösnek mutatkozik, ami nyilvánvalóan az mTORC1-re gyakorolt gátló hatásoknak tulajdonítható. Ugyanakkor a TSC-vel járó görcsrohamok csökkentésének pontos hatásmechanizmusa nem teljesen világos.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő betegeknél végzett III. fázisú vizsgálat

Az EXIST-3 (CRAD001M2304-vizsgálat) vizsgálatot, a kiegészítő kezelésként adott Votubia és placebo egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, háromkaros, párhuzamos csoportú, III. fázisú vizsgálatát TSC-ben és refrakter parciális görcsrohamokban szenvedő betegekkel végezték. A vizsgálatban parciális görcsrohamként definiáltak minden olyan, elektroencefalogram (EEG) által igazolt szenzoros görcsrohamot vagy motoros görcsrohamot, amelyben a generalizált megjelenést nem igazolták egy korábbi EEG-n. A betegeket a vizsgálatba történő belépés előtt egyidejűleg 1 - 3 antiepileptikum stabil dóziséval kezelték. A vizsgálatnak három fázisa volt: egy 8 hetes kiindulási, obszervációs fázis, egy 18 hetes kettős vak, placebokontrollos, fő kezelési fázis (ami egy dózis beállítási és egy fenntartó adagolású fázisból állt), egy legalább 48 hetes kiterjesztéses fázis, amelyben az összes beteg Votubia-t kapott és egy legfeljebb 48 hetes kiterjesztés utáni fázis, amelyben az összes beteg Votubia-t kapott.

A vizsgálat egymástól függetlenül értékelt két különböző, elsődleges végpontot: 1) a válaszadási arányt, amelyet a parciális görcsrohamok kiindulási gyakoriságának a fő kezelési fázis fenntartó adagolású fázisa alatti, legalább 50%-os csökkenésével definiáltak, valamint a 2) a parciális görcsrohamok kiindulási gyakoriságának a fő kezelési fázis fenntartó adagolású fázisa alatti százalékos csökkenését.

A másodlagos végpontok közé tartozott a görcsrohammentesség, azoknak a betegeknél az aránya, akiknél a görcsrohamok gyakoriságának a csökkenése a vizsgálat megkezdésétől $\geq 25\%$ volt, a görcsroham-gyakoriság vizsgálat megkezdésétől észlelt csökkenésének eloszlása ($\leq -25\%$, $> -25\% - < 25\%$; $\geq 25\% - < 50\%$; $\geq 50\% - < 75\%$; $\geq 75\% - < 100\%$; 100%), a görcsroham-gyakoriság hosszú távú értékelése, valamint összességében az életminőség.

Összesen 366 beteget randomizáltak 1:1,09:1 arányban alacsony mélysztű(LT) tartományba (3 - 7 ng/ml) eső Votubia-ra (n = 117), magas mélysztű (HT) tartományba (9 - 15 ng/ml) eső Votubia-ra (n = 130) vagy placebo-ra (n = 119). A teljes populáció medián életkora 10,1 év volt (tartomány: 2,2 - 56,3; 28,4% < 6 év, 30,9% 6 - < 12 év, 22,4% 12 - < 18 év és 18,3% > 18 év). A kezelés medián időtartama a fő kezelési fázisban mindhárom kar esetén 18 hét, és amennyiben mind a fő kezelési fázis, mind a kiterjesztéses szakasz figyelembe vételre kerül, 90 hét (21 hónap) volt.

A vizsgálat megkezdésekor a betegek 19,4%-ának voltak fokális rohamai, megtartott tudat mellett (szenzoros, korábban EEG-vel igazolt vagy motoros), 45,1%-ának voltak fokális rohamai, tudatzavar mellett (főként nem motoros), 69,1%-ának voltak fokális motoros rohamai (azaz fokális motoros görcsroham tudatzavarral és/vagy szekunder generalizált görcsrohamokkal), és 1,6%-ának voltak generalizáltan jelentkező rohamai (korábban EEG-vel igazolt). A kiindulási medián görcsroham-gyakoriság a terápiás karok esetén sorrendben 35, 38 és 42 görcsroham volt 28 nap alatt a Votubia LT-, Votubia HT- és a placebo csoportban. A betegek többségénél (67%) 5 vagy több antiepileptikum volt hatástalan a vizsgálat előtt, és a betegek sorrendben 41,0%-a és 47,8%-a szedett 2 és ≥ 3 antiepileptikumot a vizsgálat alatt. A kiindulási adatok a 6 - 18 éves betegeknél enyhe - közepesen súlyos mentális retardációt mutattak (60 - 70-es pontszám az Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization – adaptív viselkedés kompozit és kommunikáció, a mindennapi élethez szükséges készségek, valamint szocializáció – domén pontszámok esetén).

Az elsődleges végpont hatásossági eredményei az 5. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

5. táblázat EXIST-3 – Görcsroham-gyakoriság válaszadási arány (elsődleges végpont)

Statistikai jellemzők	Votubia		Placebo
	LT, 3-7 ng/ml-es célérték N = 117	HT, 9-15 ng/ml-es célérték N = 130	
Reszponderek – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Válaszadási arány 95%-os CI ^a	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
Esélyhányados (a placebohoz viszonyítva)^b	2,21	3,93	
95%-os CI	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
p-érték (a placebohoz viszonyítva) ^c	0,008	< 0,001	
A Bonferroni-Holm módszerrel statistikailag szignifikáns ^d	Igen	Igen	
Non-reszponderek – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

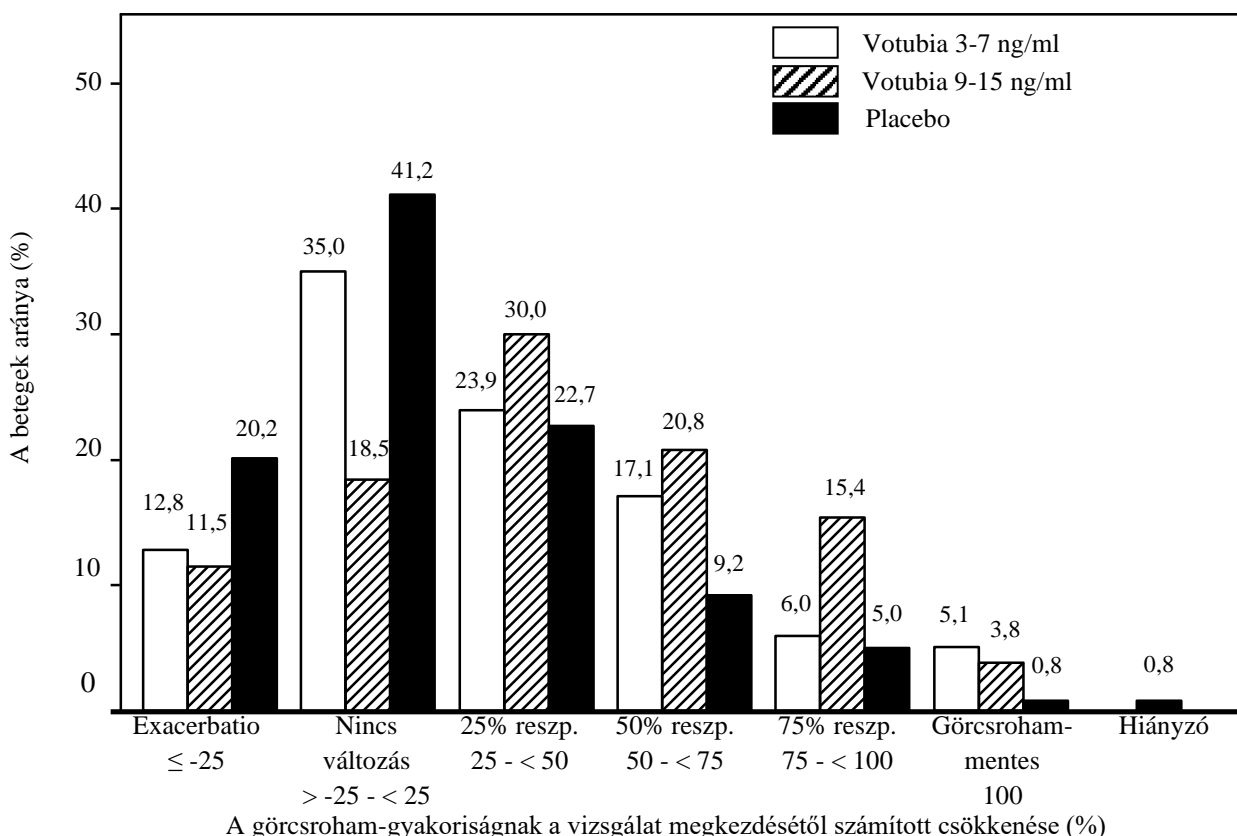
^a Az egzakt 95%-os CI-ot a Clopper-Pearson módszer alkalmazásával nyerték.
^b Az esélyhányadost és annak 95%-os CI-át az életkor alcsoportok szerint stratifikált logisztikus regresszió alkalmazásával nyerték. Az 1-nél nagyobb esélyhányados az everolimusz-karnak kedvez.
^c A p-értékeket az életkor alcsoportok szerint stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel-féle próbával számították
^d A családdal kapcsolatos egyoldalas hibaarány 2,5%.

A görcsroham-gyakoriságnak a vizsgálat megkezdésétől számított, medián százalékos csökkenésének (másik elsődleges végpont) szupportív analízise esetén konzisztens eredményeket kaptak: 29,3% volt (95%-os CI: 18,8, 41,9) a Votubia LT-karon, 39,6% volt (95%-os CI: 35,0, 48,7) a Votubia HT-karon, és 14,9% volt (95%-os CI: 0,1, 21,7) a placebokon. A placebohoz hasonlított superioritás esetén a p-érték 0,003 (LT) és < 0,001 (HT) volt.

A görcsrohammentesség aránya (azoknak a betegeknek az aránya, akik a fő kezelési fázis fenntartó időszak alatt görcsrohammentessé váltak) sorrendben 5,1% (95%-os CI: 1,9, 10,8) és 3,8% volt (95%-os CI: 1,3, 8,7) a Votubia LT- és HT-karon, és 0,8% volt (95%-os CI: 0,0, 4,6) a placebokon betegeinél.

A kezelésre reagálók magasabb aránya nyilvánvaló volt az összes válaszadási kategóriákban a Votubia LT- és HT-karok esetén, a placebohoz képest (1. ábra). Ezen kívül a placebokon majdnem kétszer annyi beteg tapasztalta a görcsrohamok exacerbációját, mint a Votubia LT- és HT-karokon.

1. ábra EXIST-3 – A görcsroham-gyakoriság kiindulási értékhez viszonyított csökkenésének eloszlása



Homogén és konzisztens everolimusz-hatást figyeltek meg az elsődleges hatásossági végpont tekintetében értékelt összes alcsoport esetén: életkor kategóriák (6. táblázat), nemi hovatartozás, rassz és etnikai hovatartozás, a görcsroham típusa, görcsroham-gyakoriság a vizsgálat megkezdésekor, az egyidejűleg szedett antiepileptikumok száma és neve, valamint a TSC jellemzői (angiomyolipoma, SEGA, corticalis tuber státusz). Az everolimusznak a csecsemőkori/epilepsziás spasmusokra vagy a Lennox-Gastaut-szindrómával járó görcsrohamokra gyakorolt hatását nem vizsgálták, és generalizált görcsrohamok és corticalis tuberek nélküli betegek esetén nem igazolták.

6. táblázat EXIST-3 – Görcsroham-gyakoriság válaszadási arány életkor szerint

Életkor kategória	Votubia		Placebo
	LT, 3-7 ng/ml-es célérték N = 117	HT, 9-15 ng/ml-es célérték N = 130	
< 6 év	n = 33	n = 37	n = 34
Válaszadási arány (95%-os CI) ^a	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
6 - < 12 év	n = 37	n = 39	n = 37
Válaszadási arány (95%-os CI) ^a	29,7 (15,9, 47,0)	28,2 (15,0, 44,9)	10,8 (3,0, 25,4)
12 - < 18 év	n = 26	n = 31	n = 25
Válaszadási arány (95%-os CI) ^a	23,1 (9,0, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16,0 (4,5, 36,1)
≥ 18 év^b	n = 21	n = 23	n = 23
Válaszadási arány (95%-os CI) ^a	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5,0, 38,8)

^a Az egzakt 95%-os CI-ot a Clopper-Pearson módszer alkalmazásával nyerték.

^b Az idős betegeknél nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok.

A fő kezelési fázis végén az általános életminőség (amit a gyermekkori epilepszia kérdőív általános életminőségi pontszámában [összpontszám] [Quality Of Life score in the Childhood Epilepsy Questionnaire – QOLCE] a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett átlagos változással mértek) a 2 - < 11 éves betegeknek mindegyik Votubia-kezelési karon, valamint a placebokaron is fennmaradt.

A görcsroham-gyakoriság csökkenése a körülbelül 2 éves megfigyeléses periódus alatt fennmaradt. Egy azokat a betegeket figyelembe vevő szenzitivitási analízis alapján, akik válasz hiányában idő előtt abbahagyták az everolimusz-kezelést, 1 és 2 éves everolimusz kezelés után sorrendben 38,4%-os (95%-os CI: 33,4, 43,7) és 44,4%-os (95%-os CI: 38,2, 50,7) a válaszadási arányt tapasztaltak.

III. fázisú vizsgálatok SEGA-ban szenvedő betegeknek

Az EXIST-1-et (CRAD001M2301-vizsgálat), a Votubia-t és a placebót összehasonlító randomizált, kettős vak, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatot SEGA-ban szenvedő betegekkel végezték, tekintet nélkül az életkorukra. A betegeket 2:1 arányban vagy Votubia-ra vagy annak megfelelő placebóra randomizálták. A vizsgálatba való belépéshez legalább egy, az MRI-n $\geq 1,0$ cm-es leghosszabb átmérőjű (a helyi radiológiai vizsgálat alapján) SEGA lézió meglétére volt szükség. Emellett a vizsgálatba való belépéshez a SEGA növekedésének sorozatos radiológiai bizonyítéka, a leghosszabb átmérőjében ≥ 1 cm-es új SEGA lézió jelenléte, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hydrocephalus volt szükséges.

Az elsődleges hatásossági végpont a SEGA-nak egy független, központi radiológiai felülvizsgálaton alapuló válaszadási aránya volt. Az analízist a randomizációkor enziminduktor antiepileptikumok alkalmazása szerint stratifikálták (igen/nem).

A legfontosabb másodlagos végpontok közé tartozott a tesztelés hierarchikus sorrendjében a vizsgálat megkezdésétől a 24. hétig a 24 órás EEG-onként az összes görcsrohammal járó esemény gyakoriságában bekövetkezett változás, a SEGA progressziójáig eltelt idő, valamint a bőrléziók válaszadási aránya.

Összesen 117 beteget randomizáltak, 78-at Votubia-ra és 39-et placebóra. A két terápiás kar között általánosságban kellő egyensúly volt a demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási jellegzetességei, valamint az anamnézisben szereplő, korábbi, SEGA-ellenes kezelések tekintetében. A teljes populációból 57,3% volt férfi, és 93,2% fehérbőrű. A teljes populáció medián életkora 9,5 év volt (tartomány a Votubia-karon: 1,0 - 23,9; tartomány a placebokaron: 0,8 - 26,6 év), 69,2% volt a beválogatáskor 3 - < 18 éves; 17,1% volt a beválogatáskor < 3 éves.

A beválogatott betegek közül 79,5%-nak volt bilaterális SEGA-ja, 42,7%-nak volt ≥ 2 , a célkitűzésnek megfelelő SEGA léziója, 25,6%-nál volt inferior növekedés, 9,4%-nál volt bizonyíték mély, parenchymás invázióra, 6,8%-nál volt hydrocephalusra utaló radiológiai bizonyíték, és 6,8%-uk esett át korábban SEGA-val összefüggő műtéten. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 94,0%-ának voltak bőrléziói, és 37,6%-ának voltak a célkitűzésnek megfelelő renalis angiomyolipoma léziói (legalább egy, ≥ 1 cm-es leghosszabb átmérőjű angiomyolipoma).

A vak elrendezésű vizsgálati kezelés medián időtartama 9,6 hónap volt (tartomány: 5,5 - 18,1) a Votubia-t kapó betegeknek, és 8,3 hónap volt (tartomány: 3,2 - 18,3) a placebót kapóknál.

Az eredmények azt mutatták, hogy a Votubia a legjobb SEGA teljes válaszreakció elsődleges végpont tekintetében jobb volt, mint a placebo ($p < 0,0001$). A válaszadási arány 34,6% (95%-os CI: 24,2, 46,2) volt a Votubia-karon, szemben a placebókar esetén észlelt 0%-kal (95%-os CI: 0,0, 9,0) (7. táblázat). Emellett annál a 8 betegnél, akinek a vizsgálat megkezdésekor hydrocephalusra utaló radiológiai bizonyíték volt, mindnél csökkent a ventricularis térfogat.

A kezdetben placebóval kezelt betegeknek lehetőségük volt, hogy kereszttezett elrendezésben everolimuszt kapjanak a SEGA progressziójának időpontjában, azután, hogy megállapították, hogy az everolimusz-kezelés jobb volt, mint a placebóval végzett kezelés. Minden, legalább egy everolimusz dózist kapó beteget a gyógyszer abbahagyásáig vagy a vizsgálat befejezéséig követték. A végső analízis időpontjában az összes ilyen betegnél az expozíció medián időtartama 204,9 hét volt (szélső értékek: 8,1 - 253,7). A legjobb SEGA teljes válaszadási arány 57,7%-ra emelkedett (95%-os CI: 47,9, 67,0) a végső analízis időpontjában.

A vizsgálat teljes időtartama alatt egyetlen betegnél sem volt szükség a SEGA miatt műtéti beavatkozásra.

7. táblázat EXIST-1 - SEGA válaszreakció

	Elsődleges analízis ³			Végső analízis ⁴
	Votubia N = 78	Placebo N = 39	p-érték	Votubia N = 111
SEGA válaszadási arány ^{1,2} - (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
95%-os CI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Legjobb SEGA teljes válaszreakció – %				
Válaszreakció	34,6	0		57,7
Stabil betegség	62,8	92,3		39,6
Progresszió	0	7,7		0
Nem értékelhető	2,6	0		2,7

¹ Független radiológiai felülvizsgálat szerint

² A SEGA válaszreakciókat a képalkotó vizsgálat megismétlésével erősítették meg. A válaszreakció meghatározása: a SEGA kiindulási térfogatában bekövetkezett $\geq 50\%$ os össz csökkenés, plusz nincs egyértelmű romlás a nem vizsgált SEGA léziókban, és emellett nem alakul ki új, leghosszabb átmérőjét tekintve $\geq 1,0$ cm-es SEGA, és nincs újonnan kialakuló vagy súlyosbodó hydrocephalus.

³ Elsődleges analízis a kettős vak periódus esetén

⁴ A végső analízisbe olyan betegek tartoznak, akik a placebocsoportból átkerültek; az everolimusz-expozíció medián időtartama 204,9 hét

Minden vizsgált alcsoportban (azaz az enzimindukáló antiepileptikumok alkalmazása mellett, vs. az enzimindukáló antiepileptikumok alkalmazása nélkül, nem és életkor) konzisztens terápia hatást figyeltek meg az elsődleges analízis időpontjában.

A kettős vak időszak alatt a SEGA-térfogat csökkenése a Votubia-kezelés első 12 hetében nyilvánvalóvá vált: a betegek 29,7%-ánál (22/74) volt $\geq 50\%$ -os térfogatcsökkenés, és a betegek 73,0%-ánál (54/74) volt $\geq 30\%$ -os térfogatcsökkenés. A tartós csökkenés nyilvánvaló volt a 24. héten, a betegek 41,9%-ánál (31/74) volt $\geq 50\%$ -os, és a betegek 78,4%-ánál (58/74) volt $\geq 30\%$ -os SEGA-térfogatcsökkenés.

A vizsgálat everolimusszal kezelt populációjában (N = 111), a placebocsoportról átkereszttezett betegeket is beleértve, a tumorválasz már 12 hetes everolimusz-kezelés után jelentkezett, és későbbi időpontokban is fennmaradt. A SEGA-térfogat legalább 50%-os csökkenését elérő betegek aránya sorrendben 45,9% (45/98) és 62,1% (41/66) volt az everolimusz-kezelés elkezdése utáni 96. és 192. héten. Ehhez hasonlóan, a SEGA-térfogat legalább 30%-os csökkenését elérő betegek aránya sorrendben 71,4% (70/98) és 77,3% (51/66) volt az everolimusz-kezelés elkezdése utáni 96. és 192. héten.

Az első, legfontosabb másodlagos végpont, vagyis a görcsrohamok gyakoriságában bekövetkező változás analízise nem volt meggyőző. Így, annak a ténynek ellenére, hogy a két, rákövetkező másodlagos végpont esetén (a SEGA progressziójáig eltelt idő, valamint a bőrléziók válaszadási aránya) pozitív eredményeket figyeltek meg, azokat formálisan nem lehetett statisztikailag szignifikánsnak nyilvánítani.

A központi radiológiai felülvizsgálaton alapuló, a SEGA progressziójáig eltelt medián időtartam egyik terápiás karon sem került elérésre. Progressziót csak a placebokon figyeltek meg (15,4%; $p = 0,0002$). A 6. hónapban a becsült progresszió-mentes arány 100% volt a Votubia-kar és 85,7% volt a placebocar esetén. Az everolimuszra randomizált betegek és a placebóra randomizált, és azt követően kereszttezett elrendezésben everolimuszt kapó betegek hosszú távú követése tartós válaszreakciókat igazolt.

A elsődleges analízis időpontjában a Votubia klinikailag jelentős javulást idézett elő a bőrléziók válaszreakciójában ($p = 0,0004$), 41,7%-os válaszadási arány (95%-os CI: 30,2, 53,9) a Votubia-kar és 10,5% (95%-os CI: 2,9, 24,8) a placebocar esetén. A végső analízis időpontjában a bőrlézió válaszadási arány 58,1%-ra emelkedett (95%-os CI: 48,1, 67,7).

A SEGA-ban szenvedő betegek II. fázisú vizsgálata

A Votubia biztonságosságának és hatásosságának értékelése céljából a SEGA-ban szenvedő betegeknél egy prospektív, nyílt, egykarú, II. fázisú vizsgálatot (CRAD001C2485 vizsgálat) végeztek. A beválogatáshoz a SEGA folyamatos növekedésének radiológiai bizonyítéka volt szükséges.

A SEGA térfogatának az alapvető fontosságú, 6 hónapos kezelési fázis alatt bekövetkező, egy független központi radiológiai vizsgálóbizottság által értékelt változása volt az elsődleges hatásosági végpont. Az alapvető fontosságú kezelési fázis után a betegeket be lehetett válogatni egy kiterjesztéses fázisba, ahol a SEGA térfogatát hathavonta mérték.

Összesen 28 beteg kapott Votubia-kezelést. A medián életkor 11 év volt (szélső értékek 3 - 34 év), a betegek 61%-a férfi, 86%-a fehér volt. Tizenhárom betegnek (46%) volt egy másodlagos, kisebb SEGA-ja, köztük 12 az ellenoldali kamrában.

Az elsődleges SEGA térfogata a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest csökkent ($p < 0,001$, [lásd 8. táblázat]). Egyetlen betegnél sem alakultak ki új laesiók, súlyosbodó hydrocephalus vagy fokozott intracraniális nyomás, és egyiküknél sem volt szükség műtéti resectióra vagy a SEGA más kezelésére.

8. táblázat Az elsődleges SEGA térfogat változása az idővel

A SEGA térfogata (cm ³)	Független központi értékelés						
	A vizsgálat megkezdésekor n = 28	6. hónap n = 27	12. hónap n = 26	24. hónap n = 24	36. hónap n = 23	48. hónap n = 24	60. hónap n = 23
Elsődleges tumor-térfogat							
Átlag (standard deviáció)	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)
Medián	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Tartomány	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,1 8	0,20 - 4,6 3	0,22 - 6,5 2	0,18 - 4,1 9	0,21 - 4,3 9
A vizsgálat megkezdésétől számított csökkenés							
Átlag (standard deviáció)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Medián		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Tartomány		0,06 - 6,25	0,02 - 6,0 5	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,7 1	0,00 - 10, 96	-0,74 - 9, 84
A vizsgálat megkezdésétől számított százalékos csökkenés, 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)
Nincs változás		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Növekedés		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Az elsődleges analízis robusztusságát és konzisztenciáját a következők támasztották alá:

- az elsődleges SEGA térfogatában bekövetkező változás a helyi vizsgálatot végző megítélése szerint ($p < 0,001$), a betegek 75%-ánál észleltek $\geq 30\%$ -os és 39,3%-ánál $\geq 50\%$ -os csökkenést.
- a SEGA térfogatában bekövetkező változás a független központi vizsgálok ($p < 0,001$) vagy a helyi vizsgálatot végzők megítélése szerint ($p < 0,001$).

Egy beteg teljesítette a sikeres kezelés (a SEGA térfogatának $> 75\%$ -os csökkenése) előre meghatározott kritériumait, és átmenetileg kivették őt a vizsgálati kezelésből, azonban a SEGA ismételt növekedése a 4,5. hónapban végzett következő értékeléskor nyilvánvalóvá vált, és a kezelést újra kezdték.

A 67,8 hónapos (tartomány 4,7 - 83,2) medián időtartamig végzett hosszú távú követés tartós hatásosságot igazolt.

Egyéb vizsgálatok

A stomatitis a leggyakrabban jelentett mellékhatás a Votubia-val kezelt betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Egy, a forgalomba hozatalt követően, előrehaladott emlőrákban szenvedő, postmenopausában lévő nővel ($n = 92$) folytatott egykaros vizsgálatban a stomatitis előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében az Afinitor-kezelés (napi 10 mg everolimusz) és az exemesztán-kezelés (napi 25 mg) elkezdésekor, a kezelés első 8 hetében lokális kezelésként dexametazon 0,5 mg/5 ml alkoholmentes belsőleges oldatot adtak naponta 4-szer, szájvíz formájában. A ≥ 2 . fokozatú stomatitis előfordulási gyakorisága a 8. héten 2,4% volt ($n = 2/85$ értékelhető beteg), ami alacsonyabb volt annál, amit korábban tapasztaltak. Az 1. fokozatú stomatitis előfordulási gyakorisága 18,8% volt, ($n = 16/85$), és 3. vagy 4. fokozatú stomatitistról nem számoltak be. A vizsgálat általános biztonságossági profilja összhangban volt az everolimusz onkológiai és TSC esetén történő felhasználása során megállapított általános biztonságossági profillal, kivéve, hogy kismértékben magasabb volt az orális candidiasis gyakorisága, amiről a betegek 2,2%-ánál számoltak be ($n = 2/92$).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Votubia vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől angiomyolipomában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja teljesítette a refrakter görcsrohamokkal járó TSC esetén alkalmazott Votubia gyermekgyógyászati vizsgálati tervét. Ez az alkalmazási előírás kiegészült a Votubia gyermekgyógyászati populációban végzett vizsgálatainak eredményeivel (lásd 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az előrehaladott szolid tumoros betegeknél az 5 mg vagy 10 mg everolimusz éhgyomorra vagy egy könnyű, zsírtmentes étkezést követően történő naponkénti bevétele után az everolimusz csúcskoncentráció (C_{max}) kialakulásának medián időtartama 1 óra volt. A C_{max} az 5 és 10 mg között a dózissal arányos. Az everolimusz a PgP szubsztrátja és közepesen erős inhibitora.

A táplálék hatása

Egészséges egyéneknél a magas zsírtartalmú étkezés a 10 mg-os Votubia tabletta szisztémás expozícióját (az AUC alapján mérve) 22%-kal és a vér csúcskoncentrációt, a C_{max} -ot 54%-kal csökkentette. A kevés zsírt tartalmazó étkezés az AUC-t 32%-kal, a C_{max} -ot pedig 42%-kal csökkentette.

9 mg (3×3 mg) Votubia diszpergálódó tabletta egyszeri dózisát szuszpenzióban szedő egészséges vizsgálati alanyoknál a nagy zsírtartalmú ételek 11,7%-kal csökkentették az AUC-, és 59,8%-kal a vér csúcskoncentráció C_{max} -értéket. Az alacsony zsírtartalmú ételek 29,5%-kal csökkentették az AUC-, és 50,2%-kal a C_{max} -értéket.

A tápláléknak azonban 24 órával a bevétel után egyik dózisforma esetén sincs nyilvánvaló hatása a poszt-abszorpciós fázis koncentráció-idő profiljára.

Relatív biohasznosulás/bioekvivalencia

Egy relatív biohasznosulási vizsgálatban a vizes szuszpenzióban adott, 5×1 mg everolimusz tabletta AUC_{0-inf} -je azonos volt az intakt tablettában adott 5×1 mg everolimuszéval, és a szuszpenzióban adott, 5×1 mg everolimusz tabletta C_{max} -a 72%-a volt az 5×1 mg, intakt everolimusz tablettáénak.

Egy relatív bioekvivalencia vizsgálatban a vizes szuszpenzióban adott, 5 mg diszpergálódó tabletta AUC_{0-inf} -je azonos volt az 5×1 mg intakt everolimusz tablettáéval, és a szuszpenzióban adott, 5 mg diszpergálódó tabletta C_{max} -a 64%-a volt az 5×1 mg, intakt everolimusz tablettáénak.

Eloszlás

Az everolimusz vér – plazma aránya, ami az 5 - 5000 ng/ml-es tartományban koncentrációfüggő, 17%-73%. A teljes vérben lévő everolimusz-koncentráció kb. 20%-a napi 10 mg Votubia-t kapó daganatos betegeknél a plazmában különül el. A plazmafehérje-kötődés mind az egészséges egyéneknél, mind a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kb. 74%. Az előrehaladott szolid tumoros betegeknél a V_d 191 liter volt a látszólagos centrális kompartmentben és 517 liter volt a látszólagos perifériás kompartmentben.

Patkányokon végzett nem klinikai vizsgálatok azt jelzik, hogy:

- az everolimusz gyors felvételét az agyba egy lassú kiáramlás követi.
- a [3H]everolimusz radioaktív metabolitjai nem jutnak át jelentős mértékben a vér-agy gáton.
- az everolimusz agyi penetrációja dóziszfüggő, amely konzisztens az agyi kapilláris endothel sejtekben jelen lévő efflux-pumpa telítettségének hipotézisével.
- a PgP-inhibitor ciklosporin együttes adása növeli az agykéreg everolimusz-expozícióját, amely konzisztens a PgP gátlásával a vér-agy gáton.

Az everolimusznak az emberi agyban való eloszlására vonatkozóan klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Patkányokon végzett nem-klinikai vizsgálatok az agyba való disztibúciót igazolnak mind intravénás, mind orális beadást követően.

Biotranszformáció

Az everolimusz egy CYP3A4- és PgP-szubsztrát. Szájon át történő adagolást követően az emberi vérben az everolimusz a fő keringő komponens. Az emberi vérben az everolimusz hat fontosabb metabolitját mutatták ki, köztük három monohidroxilált metabolitot, két hidrolízises felnyílt-gyűrűs metabolitot, valamint egy everolimusz foszfatidilkolin-konjugátumot. Ezeket a metabolitokat a toxicitási vizsgálatokhoz használt állatfajokban is kimutatták, és azt is igazolták, hogy magához az everolimuszhoz képest mintegy százszor kevésbé hatékonyak. Ebből következik, hogy az everolimuszt tartják a teljes farmakológiai aktivitás döntő részéért felelős vegyületnek.

Elimináció

Előrehaladott szolid tumoros betegeknél az everolimusz átlagos CL/F-e (látszólagos teljes plazma-clearance *per os* adást követően) napi 10 mg-os dózis adását követően 24,5 l/óra volt. Az everolimusz átlagos eliminációs felezési ideje kb. 30 óra.

Daganatos betegekkel specifikus excretiós vizsgálatokat nem végeztek. Azonban vannak transzplantált betegekkel végzett vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok. Egyetlen dózis izotóppal jelölt everolimusz és ciklosporin együttes alkalmazását követően a radioaktivitás 80%-a a székletből volt visszanyerhető, míg 5%-a a vizeletben választódott ki. Az anyavegyület nem volt kimutatható sem a vizeletben sem a székletben.

Dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetika

Az everolimusz előrehaladott szolid tumoros betegeknek történő adását követően a dinamikus egyensúlyi állapotú $AUC_{0-\tau}$ az 5 és 10 mg közötti napi dózistartományban a dózissal arányos volt. A dinamikus egyensúlyi állapot 2 héten belül kialakult. A C_{max} 5 és 10 mg között a dózissal arányos. A t_{max} az adagolást követően 1-2 órával kialakul. Dinamikus egyensúlyi állapotban jelentős összefüggés volt az $AUC_{0-\tau}$ és az adagolás előtti minimális koncentráció között.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Votubia biztonságosságát, tolerabilitását és farmakokinetikáját a Votubia tablettát egyetlen *per os* dózissal végzett két vizsgálattal értékelték olyan 8, illetve 34 vizsgálati alanyánál, akiknek a normális májműködésű alanyokhoz képest beszűkült májfunkciójuk volt.

Az első vizsgálatban a 8, közepes mértékben (Child–Pugh B stádium) károsodott májműködésű betegnél az everolimusz AUC-értéke a 8, normál májfunkciójú betegéhez képest duplája volt.

A második vizsgálatban a 34, különböző mértékben károsodott májműködésű betegnél az egészséges alanyokhoz viszonyítva az expozíció (vagyis az AUC_{0-inf}) az enyhén (Child–Pugh A stádium), a közepes mértékben (Child–Pugh B stádium) és a súlyos mértékben (Child–Pugh C stádium) károsodott májműködésű betegeknél sorrendben az 1,6-szeresére, a 3,3-szeresére és a 3,6-szeresére nőtt.

A májkárosodásban szenvedő betegeknél a többszöri adagolás farmakokinetikai jellemzőinek szimulációja alátámasztja a Child–Pugh stádiumuk alapján történő adagolási ajánlásokat.

A két vizsgálat eredményei alapján a májkárosodásban szenvedő betegek esetén a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Százhetven, előrehaladott szolid tumoros beteg populációs farmakokinetikai elemzése során nem észlelték, hogy a kreatinin-clearance (25 - 178 ml/perc) jelentős hatást gyakorolna az everolimusz oralis clearance-ére (CL/F). A transzplantációt követő vesekárosodás (kreatinin-clearance tartomány 11 - 107 ml/perc) a transzplantált betegeknél nem befolyásolta az everolimusz farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

A SEGA-ban szenvedő betegeknél az everolimusz C_{min} az 1,35 mg/m² - 14,4 mg/m²-es dózistartományon belül megközelítőleg a dózissal arányos volt.

A SEGA-ban szenvedő < 10 éves és 10 - 18 éves betegeknél a mg/m² dózissal normalizált geometriai átlag C_{min}-értékek sorrendben 54%-kal és 40%-kal alacsonyabbak voltak, mint amit felnőtteknél (> 18 éves) észleltek, ami arra utal, hogy az everolimusz clearance-e a fiatalabb betegeknél magasabb volt. A 3 évesnél fiatalabb betegeknél szerzett korlátozott számú információ (n = 13) azt mutatja, hogy a BSA-ra normalizált clearance megközelítőleg kétszer magasabb a kis testfelszínű (BSA = 0,556 m²) betegeknél, mint a felnőtteknél. Ennek alapján azt feltételezik, hogy a dinamikus egyensúlyi állapot 3 évesnél fiatalabb betegeknél gyorsabban beáll (az adagolási javaslatokért lásd a 4.2 pontot).

Az everolimusz farmakokinetikáját 1 évesnél fiatalabb betegeknél nem vizsgálták. Azt jelentették azonban, hogy a CYP3A4 aktivitás a születéskor gyenge, és az első életév során erősödik, ami befolyásolhatja a clearance-t ebben a betegpopulációban.

Egy 111, 1,0 - 27,4 éves (közülük 18, 1 - < 3 éves, 0,42-0,74 m² testfelszínű) SEGA-ban szenvedő beteggel végzett populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a BSA-ra normalizált clearance fiatal betegeknél általában magasabb. A populációs farmakokinetikai modell szimuláció szerint 3 évesnél fiatalabb betegeknél egy 7 mg/m²-es kezdődózis szükséges az 5 - 15 ng/ml-es tartományba eső C_{min} eléréséhez. Ezért az 1 - < 3 éves, SEGA-ban szenvedő betegeknél egy magasabb, 7 mg/m²-es kezdő dózis javasolt (lásd 4.2 pont).

A Votubia diszpergálódó tablettát kapó, TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő betegeknél a dózissal (mg/m²) korrigált, alacsonyabb C_{min} irányába mutató tendenciát figyeltek meg a fiatalabb betegeknél. A mg/m²-ben mért dózissal korrigált C_{min} alacsonyabb volt a fiatalabb korcsoportokban, ami azt mutatja, hogy az everolimusz-clearance (a BSA-ra korrigált) magasabb volt a fiatalabb betegeknél.

A Votubia koncentrációit 9, TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő, 1. életévét betöltött, de 2. életévét még be nem töltött gyermeknél vizsgálták. 6 mg/m²-es (abszolút dózistartomány: 1–5 mg) adagok alkalmazását követően 2 és 10 ng/ml (medián: 5 ng/ml; összesen >50 mérés) közötti minimális koncentrációkat mértek. Nincsenek rendelkezésre álló adatok 1 évesnél fiatalabb, TSC-s görcsrohamokban szenvedő betegeknél.

Idősek

Egy, daganatos betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatban nem mutatták ki, hogy az életkor (27 - 85 év) jelentős hatást gyakorolna az everolimusz oralis clearance-ére.

Etnikai hovatartozás

Az oralis clearance (CL/F) a hasonló májműködésű japán és a fehér bőrű daganatos betegeknél hasonló. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján az oralis clearance (CL/F) a fekete bőrű transzplantált betegeknél átlagosan 20%-kal magasabb.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A TSC-ben és refrakter görcsrohamokban szenvedő betegeknél egy, a görcsroham válaszadás valószínűsége, illetve az életkor alcsoportok szerint stratifikált, időre korrigált (TN)-C_{min} esetén végzett, a CRAD001M2304 vizsgálat fő kezelési fázisán alapuló feltételes logisztikus regressziós analízis azt mutatta, hogy a TN-C_{min} 2-szeres emelkedése a görcsroham válaszadás esélyének 2,172-szeres növekedésével járt (95%-os CI: 1,339, 3,524) a megfigyelt 0,97 ng/ml - 16.40 ng/ml-es TN-C_{min}-ben. A vizsgálat megkezdésekor észlelt görcsroham-gyakoriság a görcsroham válaszadás jelentős tényezője volt (egy 0,978-es esélyhányadossal [95%-os CI: 0,959, 0,998]). Ez az eredmény megfelelt a fő kezelési fázis alatti, fenntartó adagolású időszak alatti abszolút görcsroham-gyakoriság logaritmusát előrejelző lineáris regressziós modell eredményeinek, miszerint a TN-C_{min} 2-szeres emelkedése esetén az abszolút görcsroham-gyakoriság statisztikailag szignifikáns, 28%-os csökkenése volt észlelhető (95%-os CI: 12%, 42%). A kiindulási görcsroham-gyakoriság és a TN-C_{min} a lineáris regressziós modellben az abszolút görcsroham-gyakoriság előrejelzésének egyaránt szignifikáns tényezője volt ($\alpha = 0,05$).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az everolimusz nem klinikai biztonságossági profilját egereken, patkányokon, törpemalacokon, majmokon és nyulakon értékelték. A legfőbb célszervek több fajnál is a hím és a nőstény reproduktív szervek (testicularis tubularis degeneratio, csökkent sperma-tartalom a mellékherékben és atrophia uteri), patkányoknál és egereknél a tüdők (az alveolaris macrophagok számának növekedése), a pancreas (majmoknál az exocrin sejtek degranulációja és törpemalacoknál az exocrin sejtek vacuolizációja, és majmoknál a szigetsejtek degenerációja), valamint kizárólag a patkányoknál a szemek voltak (a lencse elülső varratvonalának opálóssá válása). Minor veseelváltozásokat észleltek patkányoknál (időskori lipofuszcín lerakódás a tubularis epitheliumban, a hydronephrosis gyakoribbá válása) és egereknél (háttér-laesiók kialakulása). Majmoknál és törpemalacoknál nem észleltek vesetoxicitásra utaló jeleket.

Úgy tűnik, az everolimusz spontán módon súlyosbítja a kísérőbetegségeket (patkányoknál krónikus myocarditist, majmoknál plazma és szív coxsackie vírus fertőzéseket, törpemalacoknál a tápcsatorna coccidiasisát, egereknél és majmoknál a bőrlaesiókat). Ezeket az eltéréseket rendszerint a terápiás tartományon belüli vagy annál magasabb szisztémás expozíciós szintek mellett észlelték, kivéve a patkányokat, ahol a magas szöveti megoszlás miatt a terápiás expozíció alatt kialakultak.

Egy hím patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban a 0,5 mg/ttkg és az azt meghaladó dózisok alkalmazása mellett a herék morfológiája megváltozott, a spermiumok motilitása, a spermiumszám és a plazma tesztoszteronszint pedig 5 mg/ttkg dózisonál lecsökkent, ami a terápiás expozíciós tartományon belül van, és ami a hím fertilitás csökkenését eredményezte. Ezek a folyamatok reverzibilisnek bizonyultak.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a nőstény fertilitást nem befolyásolta. Azonban az everolimusz legalább 0,1 mg/ttkg-os, nőstény patkányoknak adott orális dózisa (a napi 10 mg-os dózist kapó betegeknél észlelt AUC_{0-24óra} körülbelül 4%-a) az implantáció előtti veszteség növekedését eredményezték.

Az everolimusz átjutott a placentán, és a foetusra toxikus volt. Patkányoknál az everolimusz a terápiás szint alatti szisztémás expozícióban embryo/foetotoxicitást idézett elő. Ez mortalitásban és csökkent foetalis tömegben nyilvánult meg. A csontvázeltérések és malformációk (sternum hasadék) incidenciája 0,3 és 0,9 mg/ttkg-nál növekedett. Nyulaknál az embryotoxicitás a késői resorptiók gyakoribbá válásában nyilvánult meg.

Fiatal patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatokban szisztémás toxicitást, köztük a testtömeg-növekedés és a táplálékfogyasztás csökkenését, valamint bizonyos fejlődési jellegzetességek késői megjelenését észlelték, amelyek a gyógyszer adagolásának felfüggesztését követően teljesen vagy részlegesen megszűntek. Úgy tűnik, hogy a patkány-specifikus lencse eltérések valószínűsíthető kivételével (amire úgy tűnt, a fiatal állatok fogékonyabbak) nincsenek lényeges különbségek a fiatal állatok és a felnőtt állatok everolimusz mellékhatásokkal szembeni érzékenysége között. A fiatal majmokkal végzett toxicitási vizsgálat nem jelzett semmilyen jelentős toxicitást.

A releváns genotoxicitási végpontokra irányuló genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek klasztogén vagy mutagén aktivitásra utaló bizonyítékot. Az everolimusz legmagasabb dózisaig (ami egereknél a számított klinikai expozíció 4,3-szerese, patkányoknál annak 0,2-szerese volt) és legfeljebb 2 évig történő alkalmazása sem egereknél, sem patkányoknál nem jelzett semmilyen onkogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

butil-hidroxitoluol (E321)
magnézium-sztearát
laktóz-monohidrát
hipromellóz
A típusú kroszpovidon
mannit
mikrokristályos cellulóz
vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Votubia 1 mg diszpergálódó tableta

2 év

Votubia 2 mg diszpergálódó tableta

3 év

Votubia 3 mg diszpergálódó tableta

3 év

Votubia 5 mg diszpergálódó tabletta

3 év

Az elkészített szuszpenzió stabilitása 30 percig bizonyított szájfecskendő, és 60 percig kis pohár használata esetén. A szuszpenziót az elkészítés után azonnal be kell adni. Ha az elkészítés után szájfecskendő használata esetén 30 percen belül, és kis pohár használata esetén 60 percen belül nem kerül beadásra, a szuszpenziót ki kell dobni, és új szuszpenziót kell készíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/poliamid/alumínium/PVC, perforált egységcsomagolású buborékcsoomagolás, amely 10 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmaz.

Votubia 1 mg diszpergálódó tabletta

30 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiszerelés.

Votubia 2 mg diszpergálódó tabletta

10 × 1, 30 × 1 vagy 100 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiszerelés.

Votubia 3 mg diszpergálódó tabletta

30 × 1 vagy 100 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiszerelés.

Votubia 5 mg diszpergálódó tabletta

30 × 1 vagy 100 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

A szájfecskendő alkalmazása

Tegye a Votubia diszpergálódó tabletta felírt dózisát egy 1 ml-es beosztású, 10 ml-es adagoló szájfecskendőbe. Ne lépje át a fecskendőnkénti 10 mg Votubia diszpergálódó tabletta összmenyiséget, maximum 5 diszpergálódó tablettát alkalmazva. Ha nagyobb dózusra vagy több tablettára van szükség, készítsen el egy másik fecskendőt. A diszpergálódó tablettákat ne törje ketté és ne törje össze. Szívjon körülbelül 5 ml vizet és 4 ml levegőt a fecskendőbe. Tegye a megtöltött fecskendőt 3 percre egy tartályba (hegyével felfelé), amíg a Votubia diszpergálódó tabletták szuszpendálódnak. Közvetlenül a beadás előtt óvatosan fordítsa meg 5-ször a fecskendőt. Az elkészített szuszpenzió beadása után szívjon körülbelül 5 ml vizet és 4 ml levegőt a fecskendőbe, és forgassa körbe annak tartalmát, hogy a maradék részecskéket is szuszpendálja. Adja be a fecskendő teljes tartalmát.

Kis pohár alkalmazása

Tegye a Votubia diszpergálódó tablettát felírt dózisát egy körülbelül 25 ml vizet tartalmazó kis pohárba (maximális mérete 100 ml). Ne lépje át a poharankénti 10 mg Votubia diszpergálódó tabletták össz mennyiségét, maximum 5 diszpergálódó tablettát alkalmazva. Ha nagyobb dózisa vagy több tablettára van szükség, készítsen el egy másik poharat. A tablettákat ne törje ketté és ne törje össze. Hagyja három percig, hogy a szuszpenzió kialakuljon. Közvetlenül a megívása előtt óvatosan keverje meg egy kanállal a pohár tartalmát. Az elkészített szuszpenzió beadása után töltsön bele 25 ml vizet, és ugyanazzal a kanállal keverje fel, hogy minden megmaradt részecskét újra szuszpendáljon. Adja be a pohár teljes tartalmát.

A teljes és ábrákkal illusztrált, az alkalmazásra vonatkozó utasítás a betegtájékoztató végén található, lásd „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások”.

A gondozóknak szóló fontos útmutatások

Az everolimusz lokális expozíció keresztül történő felszívódásának mértéke nem ismert. Ezért javasolt, hogy a gondozók kerüljék a szuszpenzióval való érintkezést. A szuszpenzió elkészítése előtt és után alapos kézmosásra van szükség.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Votubia 1 mg diszpergálódó tabletták

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg diszpergálódó tabletták

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg diszpergálódó tabletták

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg diszpergálódó tabletták

EU/1/11/710/014-015

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. szeptember 02.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. július 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 2,5 mg tableta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg everolimusz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 × 1 tableta
30 × 1 tableta
100 × 1 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/001	10 × 1 tableta
EU/1/11/710/002	30 × 1 tableta
EU/1/11/710/003	100 × 1 tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Votubia 2,5 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 2,5 mg tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 5 mg tableta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg everolimusz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

30 × 1 tableta
100 × 1 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/004	30 × 1 tableta
EU/1/11/710/005	100 × 1 tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Votubia 5 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 5 mg tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 10 mg tableta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg everolimusz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 × 1 tableta
30 × 1 tableta
100 × 1 tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/006	30 × 1 tableta
EU/1/11/710/007	100 × 1 tableta
EU/1/11/710/008	10 × 1 tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Votubia 10 mg tableta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 10 mg tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 1 mg diszpergálódó tabletta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg everolimusz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta

30 × 1 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A tablettákat a beadás előtt vízben diszpergálni kell!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/016 30 × 1 diszpergálódó tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Votubia 1 mg diszpergálódó tableta, rövidítés [diszp. tabl.] elfogadott, amennyiben az technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 1 mg diszpergálódó tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 2 mg diszpergálódó tabletta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg everolimusz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta

10 × 1 diszpergálódó tabletta
30 × 1 diszpergálódó tabletta
100 × 1 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A tablettákat a beadás előtt vízben diszpergálni kell!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/009	10 × 1 diszpergálódó tableta
EU/1/11/710/010	30 × 1 diszpergálódó tableta
EU/1/11/710/011	100 × 1 diszpergálódó tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Votubia 2 mg diszpergálódó tableta, rövidítés [diszp. tabl.] elfogadott, amennyiben az technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 2 mg diszpergálódó tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 3 mg diszpergálódó tableta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg everolimusz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tableta

30 × 1 diszpergálódó tableta
100 × 1 diszpergálódó tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A tablettákat a beadás előtt vízben diszpergálni kell!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/012	30 × 1 diszpergálódó tableta
EU/1/11/710/013	100 × 1 diszpergálódó tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Votubia 3 mg diszpergálódó tableta, rövidítés [diszp. tabl.] elfogadott, amennyiben az technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 3 mg diszpergálódó tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 5 mg diszpergálódó tabletta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg everolimusz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta

30 × 1 diszpergálódó tabletta
100 × 1 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
A tablettákat a beadás előtt vízben diszpergálni kell!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/710/014	30 × 1 diszpergálódó tableta
EU/1/11/710/015	100 × 1 diszpergálódó tableta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Votubia 5 mg diszpergálódó tableta, rövidítés [diszp. tabl.] elfogadott, amennyiben az technikai okokból szükséges

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votubia 5 mg diszpergálódó tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Votubia 2,5 mg tablettá

Votubia 5 mg tablettá

Votubia 10 mg tablettá

everolimusz

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a **Votubia** és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a **Votubia** szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a **Votubia**-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a **Votubia**-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a **Votubia** és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A **Votubia** egy daganatellenes gyógyszer, amely képes leállítani a szervezet bizonyos sejtjeinek növekedését. Az everolimusz nevű hatóanyagot tartalmazza, amely csökkentheti a renális angiomiolipómának nevezett vesedaganatok és a szubependimális óriássejtes asztrocitómának (SEGA) nevezett agydaganat méretét. Ezeket a daganatokat a szklerózis tuberóza komplex (TSC) nevű genetikai megbetegedés okozza.

A **Votubia** tablettát az alábbiak kezelésére alkalmazzák:

- a vesék angiomiolipómájával járó TSC olyan felnőtteknél, akiknél nincs szükség azonnali műtétre.
- a szklerózis tuberóza komplexszel társuló SEGA olyan felnőtteknél és gyermekeknél, akiknél nem végezhető műtét.

2. Tudnivalók a **Votubia** szedése előtt

Ha a vesék angiomiolipómájával járó TSC miatt kezelik, akkor a **Votubia**-t csak olyan orvos írja fel Önnek, aki tapasztalt a TSC-ben szenvedő betegek kezelésében.

Ha Önt TSC-vel járó SEGA miatt kezelik, a **Votubia**-t csak olyan orvos írja fel, aki jártas a SEGA-ban szenvedő betegek kezelésében, és tud olyan vérvizsgálatokat végeztetni, amelyek megméri, mennyi **Votubia** van az Ön vérében.

Gondosan kövesse a kezelőorvosa minden utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól. Ha bármilyen kérdése van a **Votubia**-val vagy azzal kapcsolatban, hogy azt miért rendelték Önnek, akkor forduljon kezelőorvosához.

Ne szedje a Votubia-t

- ha **allergiás** az everolimuszra, a vele rokon hatóanyagokra, mint például a sziolimuszra vagy a temsziolimuszra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha volt már korábban allergiás reakciója, kérjük, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Votubia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármilyen májbetegsége van, vagy ha valaha bármilyen olyan betegsége volt, ami a máját érintette. Ebben az esetben lehet, hogy kezelőorvosának eltérő adagban kell felírnia a Votubia-t, vagy akár rövid időre, akár véglegesen le kell állítania a kezelést.
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje). A Votubia emelheti a vércukorszintet, és ronthatja a cukorbetegséget. Ez inzulinnal és/vagy szájon át szedett vércukorszint-csökkentőkkel végzett kezelést tehet szükségessé. Mondja el kezelőorvosának, ha erős szomjúságot vagy gyakoribb vizeletürítést tapasztal.
- ha a Votubia szedése alatt oltást kell kapnia, mert az oltás kevésbé hatásos lehet. A SEGA-ban szenvedő gyermekek esetén fontos, hogy a Votubia-kezelés előtt beszéljen az orvossal a gyermekkori oltási programról.
- ha magas a koleszterinszintje. A Votubia megemelheti a koleszterin és/vagy egyéb vérzsírok szintjét.
- ha nemrégiben komoly sebészeti beavatkozáson esett át vagy jelenleg is van sebészeti beavatkozást követően be nem gyógyult sebe. A Votubia növelheti a sebgyógyulási zavarok kialakulásának kockázatát.
- ha fertőzése van. A Votubia-kezelés elkezdése előtt szükség lehet a fertőzés kezelésére.
- ha korábban B-típusú fertőző májgyulladásra volt (hepatitisz B), mert az a Votubia-kezelés alatt újra előfordulhat (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha sugárkezelést kapott, vagy sugárkezelést terveznek Önnél.

Ezen kívül a Votubia:

- fájdalmat okozhat a szájban (szájüregi fekély).
- gyengítheti az immunrendszerét. Ezért a Votubia szedése alatt fennáll a veszély, hogy valamilyen fertőzést kaphat. Ha láza van, vagy bármely más, fertőzésre utaló jelet tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Egyes fertőzések felnőtteknél és gyermekeknél is súlyosak, akár halált okozóak is lehetnek.
- befolyásolhatja a veseműködését. Ezért kezelőorvosa folyamatos megfigyelés alatt fogja tartani az Ön veseműködését a Votubia szedése alatt.
- nehézlégzést, köhögést és lázat is okozhat (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- sugárkezelés miatti szövődeményeket is előidézhet. Súlyos sugárzási reakciókat (például légszomjat, hányingert, hasmenést, bőrkiváratásokat, valamint a száj, az íny és a torok fájdalmát), beleértve a halálos kimenetelűeket is, figyeltek meg egyes olyan betegeknél, akik sugárkezeléssel egyszerre alkalmaztak everolimuszt, illetve akik kevésbé a sugárkezelés után alkalmaztak everolimuszt. Emellett a korábbi sugárkezelés helyén kialakuló sugárreakciókról (amely a korábbi sugárkezelés helyén jelentkező bőrpírból vagy tüdőgyulladásból áll) is beszámoltak olyan betegeknél, akik korábban sugárkezelést kaptak. Szóljon kezelőorvosának, ha a közeljövőben sugárkezelésre van előjegyezve, illetve ha korábban sugárkezelést kapott.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket észleli.

A kezelés előtt, illetve alatta rendszeres időközönként vérvizsgálatot fognak végezni Önnél. Ezzel ellenőrzik a vérképét (a fehérvérsejt-, vörösvértest- és vérlemezkeszámát), hogy lássák, van-e a Votubia-nak ezekre a sejtekre gyakorolt nemkívánatos hatása. A vérvizsgálatokkal a veseműködését (a kreatininszintet, a vér karbamidnitrogénszintet vagy a vizelet fehérjeszintet), a májműködését (a transzaminázok szintjét), a vércukorszintjét és a vérzsírszintjét is ellenőrizni fogják. Erre azért van szükség, mert a Votubia ezekre is hatással lehet.

Ha Ön a Votubia-t TSC-vel járó SEGA kezelésére kapja, rendszeres vérvizsgálatokra is szükség van ahhoz, hogy megmérjék, mennyi Votubia van a vérben, mivel ez segít eldönteni kezelőorvosának, hogy mennyi Votubia-t kell szednie.

Gyermekek és serdülők

A Votubia alkalmazható TSC-vel járó SEGA-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

A Votubia-t nem alkalmazzák olyan, TSC-ben szenvedő gyermekeknél vagy serdülőknél, akiknek angiomiolipómájuk van, de nincs SEGA-juk, mivel azt ilyen betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Votubia

A Votubia befolyásolhatja néhány más gyógyszer működését. Ha Ön a Votubia-val egyidőben más gyógyszereket is szed, lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a Votubia vagy a többi gyógyszer adagját.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak növelhetik a Votubia mellett kialakuló mellékhatások kockázatát:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy flukonazol és egyéb gombaellenes szerek, amelyeket a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak.
- klaritromicin, telitromicin vagy eritromicin, a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- ritonavir, illetve más gyógyszerek, amiket a HIV-fertőzés/az AIDS kezelésére alkalmaznak.
- verapamil, diltiazem, amit szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére szoktak alkalmazni.
- dronedaron, egy, az Ön szívritmusát szabályozó gyógyszer.
- ciklosporin, egy olyan gyógyszer, amely megakadályozza, hogy a szervezet kilökje az átültetett szervet.
- imatinib, amit a kóros sejtek növekedésének gátlására alkalmaznak.
- angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók (mint például a ramipril), melyeket a magasvérnyomás vagy más szívérrendszeri problémák kezelésére alkalmaznak.
- kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Az alábbiak csökkenthetik a Votubia hatékonyságát:

- rifampicin, a tuberkulózis (TBC) kezelésére alkalmazzák.
- efavirenz vagy nevirapin, amit a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmaznak.
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy gyógynövény-készítmény, amit a depresszió és más betegségek kezelésére alkalmaznak.
- dexametazon, egy kortikoszteroid, amit különböző betegségek széles körében, például a gyulladás vagy az immunrendszeri betegségek kezelésére alkalmaznak.
- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és egyéb epilepszia-ellenes szerek, amelyeket a görcsrohamok megelőzésére alkalmaznak.

A fent felsorolt gyógyszereket a Votubia-kezelés ideje alatt kerülni kell. Ha ezek bármelyikét szedi, akkor kezelőorvosa egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt vagy csökkentheti a Votubia adagját.

Ha epilepszia-ellenes gyógyszert szed, akkor az epilepszia-ellenes gyógyszer adagjában végzett változtatás (emelés vagy csökkentés) szükségessé teheti a Votubia adagjának megváltoztatását. Ezt kezelőorvosa fogja eldönteni. Ha az Ön epilepszia-ellenes gyógyszerének változik az adagja, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

A Votubia egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne fogyasszon grépfrútot és grépfrútlevet, amíg Votubia-t szed, mert az megemelheti a Votubia mennyiségét a vérben, akár káros szintig is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A Votubia káros lehet a magzat számára, és terhesség alatt nem javasolt. Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

A fogamzóképes nőknek a kezelés ideje alatt, illetve a kezelés befejezését követően további 8 hétig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha mindezek az intézkedések ellenére úgy gondolja, hogy lehet, hogy teherbe esett, akkor a Votubia további szedése **előtt** kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Szoptatás

A Votubia káros lehet a szoptatott csecsemő számára. A kezelés ideje alatt, és a Votubia utolsó adagja után 2 hétig nem szoptathat! Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szoptat.

Termékenység

A Votubia befolyásolhatja a férfiak és nők megtermékenyítő képességét. Beszéljen kezelőorvosával, ha gyermeket szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha nagyon fáradtnak érzi magát (a fáradtság gyakori mellékhatás), legyen nagyon óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

A Votubia laktózt tartalmaz

A Votubia laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Votubia-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. A Votubia létezik tablettá és diszpergálódó tablettá formájában is. Következésképpen csak tablettát vagy csak diszpergálódó tablettát szedjen, a kettőt soha ne kombinálja! Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Mennyi Votubia-t kell szedni?

Ha a Votubia-t a vesék angiomiolipómájával járó TSC kezelésére kapja, a szokásos adag naponta egyszer 10 mg.

Egyéni kezelési szükségletei alapján, például akkor, ha májbetegsége van, vagy ha bizonyos egyéb gyógyszereket szed a Votubia mellett, kezelőorvosa magasabb vagy alacsonyabb adagot javasolhat Önnek.

Ha Ön a Votubia-t TSC-vel járó SEGA kezelésére kapja, kezelőorvosa

- az Ön életkora,
- az Ön testmérete,
- a mája egészsége,
- és a többi, Ön által szedett gyógyszer

alapján fogja meghatározni azt a Votubia adagot, amit szednie kell.

A Votubia-kezelés ideje alatt vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél. Ez a vérben lévő Votubia mennyiségének méréséhez és a legmegfelelőbb napi adag meghatározásához szükséges.

Ha a Votubia szedése alatt bizonyos mellékhatásokat észlel (lásd 4. pont), kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszer adagját vagy egy rövid időre, de akár véglegesen is leállíthatja a kezelését.

Hogyan kell a gyógyszert szedni

- A Votubia tablettát naponta egyszer vegye be.
- Minden nap ugyanabban az időben vegye be azokat.
- Beveheti azokat éhgyomorral vagy étellel együtt, de ezt minden nap ugyanúgy kell csinálnia.

A tablettákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie. Ne rágja szét és ne törje össze a tablettákat. Ha Ön a Votubia tablettát TSC-vel járó SEGA kezelésére szedi, és ha Ön nem képes lenyelni a tablettákat, belekeverheti azokat egy pohár vízbe:

- Tegye a szükséges számú tablettát egy pohár vízbe (megközelítőleg 30 ml).
- Óvatosan keverje a pohár tartalmát, amíg a tabletták szét nem esnek (körülbelül 7 perc), és azonnal igya meg.
- Töltse fel ugyanannyi vízzel a poharat (megközelítőleg 30 ml), óvatosan keverje fel a maradékot, és igya meg a teljes mennyiséget, így biztosítva azt, hogy a Votubia tabletták teljes adagját bevegye.
- Ha szükséges, igyon még annyi vizet, hogy minden maradékot kimossa a szájából.

A gondozóknak szóló fontos útmutatások

Javasolt, hogy a gondozók kerüljék a Votubia tablettákból készült szuszpenzióval való érintkezést. A szuszpenzió elkészítése előtt és után alaposan mossanak kezet.

Ha az előírtnál több Votubia-t vett be

- Ha túl sok Votubia-t vett be, vagy valaki más vette be véletlenül a tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Sürgős kezelésre lehet szükség.
- Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegtájékoztatót, így az orvos tudni fogja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Votubia-t

Ha kihagyott egy adagot, akkor a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Votubia szedését

Ne hagyja abba a Votubia tablettá szedését, amíg kezelőorvosa azt nem mondta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Votubia szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha Ön vagy az Ön gyermeke az allergiás reakció alábbi jeleit tapasztalja:

- légzési vagy nyelési nehézség
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma jelei)
- a bőr erős viszketése, vörös kiütéssel vagy duzzanatokkal

A *Votubia* súlyos mellékhatásai:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Láz, köhögés, nehézlégzés, sípoló légzés (fertőzésnek tulajdonítható a tüdőgyulladás jelei, ami pneumóniaként ismert)

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A testrészek vizenyője, elnehezülés érzése, szorító érzése, fájdalma, mozgáskorlátozottsága (ezek bárhol jelentkezhetnek a szervezetben, és a légútrészekben a nyirokrendszer elfolyási akadálya miatti kóros folyadékfelhalmozódás lehetséges tünetei, ami nyiroködéma néven is ismert)
- Kiütés, viszketés, csalánkiütés, légzési vagy nyelési nehézség, szédülés (súlyos allergiás reakció jelei, ami túlérzékenységgént is ismert)
- Láz, köhögés, nehézlégzés, sípoló légzés (a tüdőszövetek gyulladásának jelei, ami pneumonitiszként is ismert)

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Apró, folyadékkal telített hólyagocskák a kivörösödött bőrön (vírusfertőzés jelei, melyek esetleg súlyosak lehetnek, ami herpesz zosterként is ismert)
- Láz, hidegrázás, szapora légzés, gyors szívverés, bőrkiütés és esetleg zavartság, zavarodottság (súlyos fertőzés jelei, ami szepszisként is ismert)

Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mert életveszélyes következményekkel járhat.

A *Votubia* további lehetséges mellékhatásai közé tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Felső légúti fertőzés
- Torokfájás és orrfolyás (nazofaringitisz)
- Fejfájás, nyomásérzés a szemben, orrban vagy az arcban (az arcüreg vagy az orrüreg gyulladásának jele, ami szinuszitiszként is ismert)
- Húgyúti fertőzés
- Magas zsírszint a vérben (hiperkoleszterinémia)
- Csökkent étvágy
- Fejfájás
- Köhögés
- Szájüregi fekélyek
- Hasmenés
- Hányás
- Faggyúmirigy-gyulladás
- Bőrkiütés
- Fáradtság
- Láz
- Menstruációs zavarok, például a havivérzés kimaradása (amenorrea), vagy szabálytalan vérzés
- Torokfájás (faringitisz)
- Fejfájás, szédülés, a magas vérnyomás (hipertónia) tünetei

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Középfülgyulladás
- Duzzadt, vérző fogíny (fogínygyulladás tünetei, ami gingivitiszként is ismert)
- Bőrgyulladás (cellulitisz)
- A zsírok egy fajtájának, a lipideknek a magas vérszintje (hiperlipidémia, megemelkedett trigliceridszint)
- A foszfát alacsony vérszintje (hipofoszfatémia)
- Magas vércukorszint (hiperglikémia)
- Fáradékonyság, légszomj, szédülés, sápadt bőr (alacsony vörösvértestszám jelei, ami anémiaként, vérszegénységként is ismert)
- Fertőzésnek tulajdonítható láz, torokfájás vagy szájüregi fekélyek (alacsony fehérvérsejtszám jelei, ami leukopéniaként, limfopéniaként vagy neutropéniaként is ismert)
- Spontán vérzés vagy véraláfutás (alacsony vérlemezkeszám jelei, ami trombocitopéniaként is ismert)
- Szájfájdalom
- Orrvérzés (episztaxis)
- Hányinger
- Hasi fájdalom
- Erős fájdalom az alhasban és a kismedence területén, ami lehet éles, szabálytalan menstruációval (petefészekciszta)
- Nagy mennyiségű bélgáz (szélgörcs)
- Székrekedés
- Hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, a has duzzanata és puffadása (a gyomornyálkahártya gyulladásának jelei, ami vírusos gasztritiszként vagy gasztroenteritiszként is ismert)
- Száraz bőr, viszketés (pruritusz)
- A bőrnek egyfajta gyulladással állapota, melyet kivörösödés, viszketés és váladékzó ciszták jellemeznek, melyek pikkelyessé, pörkössé vagy keménnyé válnak (dermatitisz akneiformisz)
- Hajhullás (alopécia)
- Fehérje a vizeletben
- Menstruációs zavarok, például erős havivérzés (menorrhagia) vagy hüvelyi vérzés
- Alvászavar (inszomnia)
- Ingerlékenység
- Agresszió
- A laktát-dehidrogenáznak nevezett enzim magas vérszintje, ami bizonyos szervek egészségi állapotáról ad információt
- A sárgatest serkentő hormon (luteinizáló hormon) magas szintje a vérben
- Fogyás

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Izomgörcsök, láz, vörösbarna vizelet, amelyek egy izombetegség tünetei lehetnek (rhabdomiolízis)
- Köpetürítéssel járó köhögés, mellkasi fájdalom, láz (légúti fertőzés jelei ami vírusos bronhitiszként is ismert)
- Ízérzékszavar (diszgeúzia)
- Menstruációs zavarok, például később jelentkező havivérzés
- A női nemi hormon (tüszőérést serkentő hormon) magas vérszintje

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A korábbi sugárkezelés helyén kialakuló reakció, például bőrpír vagy tüdőgyulladás (úgynevezett korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindróma)
- Sugárkezelés mellékhatásának súlyosbodása

Ha ezek a mellékhatások súlyossá válnak, keresse fel kezelőorvosát és/vagy gyógyszerészét. A mellékhatások legtöbbje enyhe vagy közepesen, súlyos és általában megszűnnek, ha az Ön kezelését pár napra felfüggesztik.

A TSC-n kívül más betegségek kezelésére everolimuszt szedő betegeknél az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Vesebetegségek: a vizelet gyakoriságának megváltozása vagy a vizeletürítés hiánya a veseelégtelenség tünete lehet, és ezt az everolimuszt kapó betegek egy részénél megfigyelték. További tünetek közé tartozhatnak a vesefunkciós vizsgálat eredményének megváltozása (kreatininszint emelkedés).
- A szívelégtelenség tünetei, mint például a légszomj, a lefekvéskor kialakuló nehézlégzés, a lábak és a lábszárak bedagadása.
- Az alsó végtagban lévő erek (vénák) elzáródása (mélyvénás trombózis). Tünetei közé tartozhatnak az egyik alsó végtagjában, rendszerint a vádlijában jelentkező vizenyő és/vagy fájdalom, az érintett terület bőrének kivörösödése vagy melegsége.
- Sebgyógyulási zavarok.
- Magas vércukorszint (hiperglikémia).

Néhány, everolimuszt szedő betegnél a hepatitisz B fertőzés újbóli fellángolását észlelték. Mondja el kezelőorvosának, ha a everolimusz-kezelés alatt a hepatitisz B tüneteit észleli. Az első tünetek közé tartozhat a láz, a bőrkiütés, az ízületi fájdalom és -gyulladás. További tünetek lehetnek még a gyengeség, étvágycsökkenés, hányinger, sárgaság (a bőr sárgás elszíneződése), valamint a felhas jobb oldalán jelentkező fájdalom. A világos széklet és a sötét vizelet szintén a hepatitisz jele lehet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Votubia-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- A buborékcsoomagolást közvetlenül a Votubia tablettá bevétele előtt bontsa fel.
- Ne szedje be ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Votubia tablettá?

- A készítmény hatóanyaga az everolimusz.
A Votubia 2,5 mg tablettá 2,5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.
A Votubia 5 mg tablettá 5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.
A Votubia 10 mg tablettá 10 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: butil-hidroxitoluol (E321), magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, A típusú kroszpovidon és vízmentes laktóz (lásd 2. pont „A Votubia laktózt tartalmaz”).

Milyen a Votubia tablettá külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Votubia 2,5 mg tablettá: fehér vagy kissé sárga, hosszúkás tablettá. Egyik oldalán „LCL”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 5 mg tablettá: fehér vagy kissé sárga, hosszúkás tablettá. Egyik oldalán „5”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 10 mg tablettá: fehér vagy kissé sárga, hosszúkás tablettá. Egyik oldalán „UHE”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 2,5 mg tablettá: perforált egységcsomagolású, 10 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, 10 × 1, 30 × vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó kiszerezésekben kapható.

Votubia 5 mg tablettá: perforált egységcsomagolású, 10 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, 30 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó kiszerezésekben kapható.

Votubia 10 mg tablettá: perforált egységcsomagolású, 10 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, 10 × 1, 30 × 1 vagy 100 × 1 tablettát tartalmazó kiszerezésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés és hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Votubia 1 mg diszpergálódó tabletta

Votubia 2 mg diszpergálódó tabletta

Votubia 3 mg diszpergálódó tabletta

Votubia 5 mg diszpergálódó tabletta

everolimusz

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a **Votubia** és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a **Votubia** szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a **Votubia**-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a **Votubia**-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a **Votubia** és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A **Votubia** diszpergálódó tabletta egy everolimusznak nevezett hatóanyagot tartalmaz. Ezt egy olyan, szklerózis tuberóza komplexnek (TSC) nevezett genetikai betegséget kísérő, másodlagos szétterjedéssel járó, vagy anélküli parciális görcsrohamok (epilepszia) kezelésére alkalmazzák 2 éves vagy idősebb gyermekeknél és felnőtteknél, amelyek nem reagálnak más, epilepszia-ellenes gyógyszerekre. A parciális görcsrohamok úgy kezdődnek, hogy az agynak csak az egyik oldalát érintik, de szétterjedhetnek, és nagyobb területeket is érinthetnek az agy mindkét oldalán. A **Votubia** diszpergálódó tablettát más, epilepszia-elleni gyógyszerekkel együtt adják.

A **Votubia** egy daganatellenes gyógyszer is, amely képes leállítani a szervezet bizonyos sejtjeinek növekedését. Csökkentheti a szubependimális óriássejtes asztrocitómának (SEGA) nevezett agydaganat méretét, amit szintén a TSC okoz.

A **Votubia** diszpergálódó tablettákat szklerózis tuberóza komplexszel társuló SEGA-ban alkalmazzák olyan felnőtteknél és 3 évnél idősebb gyermekeknél, akiknél nem végezhető műtét.

2. Tudnivalók a **Votubia** szedése előtt

A **Votubia**-t csak olyan orvos írja fel, aki jártas a SEGA-ban vagy görcsrohamokban szenvedő betegek kezelésében, és tud olyan vérvizsgálatokat végeztetni, amelyek megméri, mennyi **Votubia** van az Ön vérében.

Gondosan kövesse a kezelőorvosa minden utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegájékoztatóban leírt általános információktól. Ha bármilyen kérdése van a **Votubia**-val vagy azzal kapcsolatban, hogy azt miért rendelték Önnek, akkor forduljon kezelőorvosához.

Ne szedje a Votubia-t

- ha **allergiás** az everolimuszra, a vele rokon hatóanyagokra, mint például a szirolimuszra vagy a temszirolimuszra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha volt már korábban allergiás reakciója, kérjük, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Votubia szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármilyen májbetegsége van, vagy ha valaha bármilyen olyan betegsége volt, ami a máját érintette. Ebben az esetben lehet, hogy kezelőorvosának eltérő adagban kell felírnia a Votubia-t, vagy akár rövid időre, akár véglegesen le kell állítania a kezelést.
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje). A Votubia emelheti a vércukorszintet, és ronthatja a cukorbetegséget. Ez inzulinnal és/vagy szájon át szedett vércukorszint-csökkentőkkel végzett kezelést tehet szükségessé. Mondja el kezelőorvosának, ha erős szomjúságot vagy gyakoribb vizeletürítést tapasztal.
- ha a Votubia szedése alatt oltást kell kapnia, mert az oltás kevésbé hatásos lehet. A SEGA-ban vagy görcsrohamokban szenvedő gyermekek esetén fontos, hogy a Votubia-kezelés előtt beszéljen az orvossal a gyermekkori oltási programról.
- ha magas a koleszterinszintje. A Votubia megemelheti a koleszterin és/vagy egyéb vérzsírok szintjét.
- ha nemrégiben komoly sebészeti beavatkozáson esett át vagy jelenleg is van sebészeti beavatkozást követően be nem gyógyult sebe. A Votubia növelheti a sebgyógyulási zavarok kialakulásának kockázatát.
- ha fertőzése van. A Votubia-kezelés elkezdése előtt szükség lehet a fertőzés kezelésére.
- ha korábban B-típusú fertőző májgyulladás (hepatitisz B), mert az a Votubia-kezelés alatt újra előfordulhat (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha sugárkezelést kapott, vagy sugárkezelést terveznek Önnél.

Ezen kívül a Votubia:

- fájdalmat okozhat a szájban (szájüregi fekély).
- gyengítheti az immunrendszerét. Ezért a Votubia szedése alatt fennáll a veszély, hogy valamilyen fertőzést kaphat. Ha láza van, vagy bármely más, fertőzésre utaló jelet tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Egyes fertőzések felnőtteknél és gyermekeknél is súlyosak, akár halált okozóak is lehetnek.
- befolyásolhatja a veseműködését. Ezért kezelőorvosa folyamatos megfigyelés alatt fogja tartani az Ön veseműködését a Votubia szedése alatt.
- nehézlégzést, köhögést és lázat is okozhat (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- sugárkezelés miatti szövődményeket is előidézhet. Súlyos sugárzási reakciókat (például légszomjat, hányingert, hasmenést, bőrkivetéseket, valamint a száj, az íny és a torok fájdalmát), beleértve a halálos kimenetelűeket is, figyeltek meg egyes olyan betegeknél, akik sugárkezeléssel egyszerre alkalmaztak everolimuszt, illetve akik kevésbé a sugárkezelés után alkalmaztak everolimuszt. Emellett a korábbi sugárkezelés helyén kialakuló sugárreakciókról (amely a korábbi sugárkezelés helyén jelentkező bőrpírból vagy tüdőgyulladásból áll) is beszámoltak olyan betegeknél, akik korábban sugárkezelést kaptak. Szóljon kezelőorvosának, ha a közeljövőben sugárkezelésre van előjegyezve, illetve ha korábban sugárkezelést kapott.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket észleli.

A kezelés előtt, illetve alatta rendszeres időközönként vérvizsgálatot fognak végezni Önnél. Ezzel ellenőrzik a vérképét (a fehérvérsejt-, vörösvértest- és vérlemezkeszámát), hogy lássák, van-e a Votubia-nak ezekre a sejtekre gyakorolt nemkívánatos hatása. A vérvizsgálatokkal a veseműködését (a kreatininszintet, a vér karbamidnitrogénszintet vagy a vizelet fehérjeszintet), a májműködését (a transzaminázok szintjét), a vércukorszintjét és a vérzsírszintjét is ellenőrizni fogják. Erre azért van szükség, mert a Votubia ezekre is hatással lehet.

Rendszeres vérvizsgálatokra is szükség van ahhoz, hogy megmérjék, mennyi Votubia van a vérében, mivel ez segít eldönteni kezelőorvosának, hogy mennyi Votubia-t kell szednie.

Gyermekek és serdülők

A Votubia a TSC-vel járó SEGA kezelésére alkalmazható gyermekeknél és serdülőknél.

A Votubia nem alkalmazható a 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a TSC és a görcsrohamok kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Votubia

A Votubia befolyásolhatja néhány más gyógyszer működését. Ha Ön a Votubia-val egyidőben más gyógyszereket is szed, lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia a Votubia vagy a többi gyógyszer adagját.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak növelhetik a Votubia mellett kialakuló mellékhatások kockázatát:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy flukonazol és egyéb gombaellenes szerek, amelyeket a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak.
- klaritromicin, telitromicin vagy eritromicin, a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- ritonavir, illetve más gyógyszerek, amiket a HIV-fertőzés/az AIDS kezelésére alkalmaznak.
- verapamil, diltiazem, amit szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére szoktak alkalmazni.
- dronedaron, egy, az Ön szívritmusát szabályozó gyógyszer.
- ciklosporin, egy olyan gyógyszer, amely megakadályozza, hogy a szervezet kilökje az átültetett szervet.
- imatinib, amit a kóros sejtek növekedésének gátlására alkalmaznak.
- angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók (mint például a ramipril), melyeket a magasvérnyomás vagy más szívérrendszeri problémák kezelésére alkalmaznak.
- kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Az alábbiak csökkenthetik a Votubia hatékonyságát:

- rifampicin, a tuberkulózis (TBC) kezelésére alkalmazzák.
- efavirenz vagy nevirapin, amit a HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmaznak.
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy gyógynövény-készítmény, amit a depresszió és más betegségek kezelésére alkalmaznak.
- dexametazon, egy kortikoszteroid, amit különböző betegségek széles körében, például a gyulladás vagy az immunrendszeri betegségek kezelésére alkalmaznak.
- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és egyéb epilepszia-ellenes szerek, amelyeket a görcsrohamok megelőzésére alkalmaznak.

A fent felsorolt gyógyszereket a Votubia-kezelés ideje alatt kerülni kell. Ha ezek bármelyikét szedi, akkor kezelőorvosa egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt vagy csökkentheti a Votubia adagját.

Ha epilepszia-ellenes gyógyszert szed, akkor az epilepszia-ellenes gyógyszer adagjában végzett változtatás (emelés vagy csökkentés) szükségessé teheti a Votubia adagjának megváltoztatását. Ezt kezelőorvosa fogja eldönteni. Ha az Ön epilepszia-ellenes gyógyszerének változik az adagja, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha Ön olyan speciális étrendet tart, ami csökkenti Önnél a görcsrohamok gyakoriságát, kérjük, a Votubia szedése előtt tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Votubia egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne fogyasszon grépfrútot és grépfrútlevet, amíg Votubia-t szed, mert az megemelheti a Votubia mennyiségét a vérben, akár káros szintig is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A Votubia káros lehet a magzat számára, és terhesség alatt nem javasolt. Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

A fogamzóképes nőknek a kezelés ideje alatt, illetve a kezelés befejezését követően további 8 hétig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha mindezek az intézkedések ellenére úgy gondolja, hogy lehet, hogy teherbe esett, akkor a Votubia további szedése **előtt** kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Szoptatás

A Votubia káros lehet a szoptatott csecsemő számára. A kezelés ideje alatt, és a Votubia utolsó adagja után 2 hétig nem szoptathat! Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szoptat.

Termékenység

A Votubia befolyásolhatja a férfiak és nők megtermékenyítő képességét. Beszéljen kezelőorvosával, ha gyermeket szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha nagyon fáradtnak érzi magát (a fáradtság gyakori mellékhatás), legyen nagyon óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket kezel.

A Votubia laktózt tartalmaz

A Votubia laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Votubia-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. A Votubia létezik tablettá és diszpergálódó tablettá formájában is. Következésképpen csak tablettát vagy csak diszpergálódó tablettát szedjen, a kettőt soha ne kombinálja! Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Votubia-t kell szedni?

Kezelőorvosa

- az Ön életkora,
- az Ön testmérete,
- a mája egészsége
- és a többi, Ön által szedett gyógyszer

alapján fogja meghatározni azt a Votubia adagot, amit szednie kell.

A Votubia-kezelés ideje alatt vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél. Ez a vérben lévő Votubia mennyiségének méréséhez és a legmegfelelőbb napi adag meghatározásához szükséges.

Ha a Votubia szedése alatt bizonyos mellékhatásokat észlel (lásd 4. pont), kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszere adagját vagy egy rövid időre, de akár véglegesen is leállíthatja a kezelését.

Hogyan kell a gyógyszer szedni

- A Votubia diszpergálódó tablettát naponta egyszer vegye be.
- Minden nap ugyanabban az időben vegye be azokat.
- Beveheti azokat éhgyomorra vagy étellel együtt, de ezt minden nap ugyanúgy kell csinálnia.

A Votubia diszpergálódó tablettákat kizárólag belsőleges szuszpenzióban vegye be

A diszpergálódó tablettát ne rágja össze, és ne törje össze. Ne nyelje le azokat egészben! A diszpergálódó tablettákat vízzel kell elkeverje, hogy egy zavaros folyadékot kapjon (belsőleges szuszpenzióknak hívják).

Hogyan készítse el és vegye be a belsőleges szuszpenziót?

A belsőleges szuszpenziót úgy készítse el, hogy a diszpergálódó tablettákat szájfecskendőben vagy egy kis pohárban vízzel összekeveri. A szuszpenziót az elkészítés után azonnal meg kell inni. Ha az elkészítés után szájfecskendőt alkalmazva 30 percen belül, illetve kis poharat alkalmazva 60 percen belül nem issza meg, dobja ki a szuszpenziót, és készítsen újat. Kérjük, olvassa el a betegájékoztató végén lévő részletes használati utasítást, hogy megtudja, mit kell ehhez tennie. Amennyiben nem biztos benne, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gondozóknak szóló fontos útmutatások

Javasolt, hogy a gondozók kerüljék a Votubia diszpergálódó tablettákból készült szuszpenzióval való érintkezést. A szuszpenzió elkészítése előtt és után alaposan mossanak kezét.

Ha az előírtnál több Votubia-t vett be

- Ha túl sok Votubia-t vett be, vagy valaki más vette be véletlenül a tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Sürgős kezelésre lehet szükség.
- Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a betegájékoztatót, így az orvos tudni fogja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Votubia-t

Ha kihagyott egy adagot, akkor a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott diszpergálódó tabletták pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Votubia szedését

Ne hagyja abba a Votubia szedését, amíg kezelőorvosa azt nem mondta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA a Votubia szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha Ön vagy az Ön gyermeke az allergiás reakció alábbi jeleit tapasztalja:

- légzési vagy nyelési nehézség
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata (angioödéma jelei)
- a bőr erős viszketése, vörös kiütéssel vagy duzzanatokkal

A *Votubia* súlyos mellékhatásai:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Láz, köhögés, nehézlégzés, sípoló légzés (fertőzésnek tulajdonítható tüdőgyulladás jelei, ami pneumóniaként is ismert)

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A testrészek vizenyője, elnehezülés érzése, szorító érzése, fájdalma, mozgáskorlátozottsága (ezek bárhol jelentkezhetnek a szervezetben, és a légzőrendszerben a nyirokrendszer elfolyási akadálya miatti kóros folyadékfelhalmozódás lehetséges tünetei, ami nyiroködéma néven is ismert)
- Kiütés, viszketés, csalánkiütés, légzési vagy nyelési nehézség, szédülés (súlyos allergiás reakció jelei, ami túlérzékenységgént is ismert)
- Láz, köhögés, nehézlégzés, sípoló légzés (a tüdőszövetek gyulladásának jelei, ami pneumonitiszként is ismert)

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Apró, folyadékkal telített hólyagocskák a kivörösödött bőrön (vírusfertőzés jelei, melyek esetleg súlyosak lehetnek, ami herpesz zosterként is ismert)
- Láz, hidegrázás, szapora légzés, gyors szívverés, bőrkiütés és esetleg zavartság, zavarodottság (súlyos fertőzés jelei, ami szepszisként is ismert)

Ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal beszéljen kezelőorvosával, mert életveszélyes következményekkel járhat.

A *Votubia* további lehetséges mellékhatásai közé tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Felső légúti fertőzés
- Torokfájás és orrfolyás (nazofaringitisz)
- Fejfájás, nyomásérzés a szemben, orrban vagy az arcban (az arcüreg vagy az orrüreg gyulladásának jele, ami szinuszitiszként is ismert)
- Húgyúti fertőzés
- Magas zsírszint a vérben (hiperkoleszterinémia)
- Csökkent étvágy
- Fejfájás
- Köhögés
- Szájüregi fekélyek
- Hasmenés
- Hányás
- Faggyúmirigy-gyulladás
- Bőrkiütés
- Fáradtság
- Láz
- Menstruációs zavarok, például a havivérzés kimaradása (amenorrea), vagy szabálytalan vérzés
- Torokfájás (faringitisz)
- Fejfájás, szédülés, a magas vérnyomás (hipertónia) tünetei

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Középfülgyulladás
- Duzzadt, vérző fogíny (fogínygyulladás tünetei, ami gingivitiszként is ismert)
- Bőrgyulladás (cellulitisz)
- A zsírok egy fajtájának, a lipideknek a magas vérszintje (hiperlipidémia, megemelkedett trigliceridszint)
- A foszfát alacsony vérszintje (hipofoszfatémia)
- Magas vércukorszint (hiperglikémia)
- Fáradékonyság, légszomj, szédülés, sápadt bőr (alacsony vörösvértestszám jelei, ami anémiaként, vérszegénységként is ismert)
- Fertőzésnek tulajdonítható láz, torokfájás vagy szájjüregi fekélyek (alacsony fehérvérsejtszám jelei, ami leukopéniaként, limfopéniaként vagy neutropéniaként is ismert)
- Spontán vérzés vagy véraláfutás (alacsony vérlemezkeszám jelei, ami trombocitopéniaként is ismert)
- Szájfájdalom
- Orrvérzés (episztaxis)
- Hányinger
- Hasi fájdalom
- Erős fájdalom az alhasban és a kismedence területén, ami lehet éles, szabálytalan menstruációval (petefészekciszta)
- Nagy mennyiségű bélgáz (szélgörcs)
- Székrekedés
- Hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, a has duzzanata és puffadása (a gyomornyálkahártya gyulladásának jelei ami vírusos gasztritiszként vagy gastroenteritiszként is ismert)
- Száraz bőr, viszketés (pruritusz)
- A bőrnek egyfajta gyulladással állapota, melyet kivörösödés, viszketés és váladákozó ciszták jellemeznek, melyek pikkelyessé, pörkössé vagy keménnyé válnak (dermatitisz akneiformisz)
- Hajhullás (alopécia)
- Fehérje a vizeletben
- Menstruációs zavarok, például erős havivérzés (menorrhagia) vagy hüvelyi vérzés
- Alvászavar (inszomnia)
- Ingerlékenység
- Agresszió
- A laktát-dehidrogenáznak nevezett enzim magas vérszintje, ami bizonyos szervek egészségi állapotáról ad információt
- A sárgatest serkentő hormon (luteinizáló hormon) magas szintje a vérben
- Fogyás

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Izomgörcsök, láz, vörösbarna vizelet, amelyek egy izombetegség tünetei lehetnek (rhabdmiolízis)
- Köpetürítéssel járó köhögés, mellkasi fájdalom, láz (légtúti fertőzés jelei, ami vírusos bronhitiszként is ismert)
- Ízérzékszavar (diszgeúzia)
- Menstruációs zavarok, például később jelentkező havivérzés
- A női nemi hormon (tüszőérést serkentő hormon) magas vérszintje

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A korábbi sugárkezelés helyén kialakuló reakció, például bőrpír vagy tüdőgyulladás (úgynevezett korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindróma)
- Sugárkezelés mellékhatásának súlyosbodása

Ha ezek a mellékhatások súlyossá válnak, keresse fel kezelőorvosát és/vagy gyógyszerészét. A mellékhatások legtöbbje enyhe vagy közepesen, súlyos és általában megszűnnek, ha az Ön kezelését pár napra felfüggesztik.

A TSC-n kívül más betegségek kezelésére everolimuszt szedő betegeknél az alábbi mellékhatásokról számoltak be:

- Vesebetegségek: a vizelet gyakoriságának megváltozása vagy a vizeletürítés hiánya a veseelégtelenség tünete lehet, és ezt az everolimuszt kapó betegek egy részénél megfigyelték. További tünetek közé tartozhatnak a vesefunkciós vizsgálat eredményének megváltozása (kreatininszint emelkedés).
- A szívelégtelenség tünetei, mint például a légszomj, a lefekvéskor kialakuló nehézlégzés, a lábak és a lábszárak bedagadása.
- Az alsó végtagban lévő erek (vénák) elzáródása (mélyvénás trombózis). Tünetei közé tartozhatnak az egyik alsó végtagjában, rendszerint a vádlijában jelentkező vizenyő és/vagy fájdalom, az érintett terület bőrének kivörösödése vagy melegsége.
- Sebgyógyulási zavarok.
- Magas vércukorszint (hiperglikémia).

Néhány, everolimuszt szedő betegnél a hepatitisz B fertőzés újbóli fellángolását észlelték. Mondja el kezelőorvosának, ha a everolimusz-kezelés alatt a hepatitisz B tüneteit észleli. Az első tünetek közé tartozhat a láz, a bőrkiütés, az ízületi fájdalom és -gyulladás. További tünetek lehetnek még a gyengeség, étvágycsökkenés, hányinger, sárgaság (a bőr sárgás elszíneződése), valamint a felhas jobb oldalán jelentkező fájdalom. A világos széklet és a sötét vizelet szintén a hepatitisz jele lehet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Votubia-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buborécsomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
- A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- A buborécsomagolást közvetlenül a Votubia diszpergálódó tableta bevétele előtt bontsa fel.
- Az elkészített szuszpenzió stabilitása 60 percig bizonyított. A szuszpenziót az elkészítés után azonnal be kell adni. Ha az elkészítés után 60 percen belül nem kerül beadásra, a szuszpenziót ki kell dobni, és új szuszpenziót kell készíteni.
- Ne szedje be ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Votubia diszpergálódó tablettá?

- A készítmény hatóanyaga az everolimusz.
A Votubia 1 mg diszpergálódó tablettá 1 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.
A Votubia 2 mg diszpergálódó tablettá 2 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.
A Votubia 3 mg diszpergálódó tablettá 3 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.
A Votubia 5 mg diszpergálódó tablettá 5 mg everolimuszt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.
- Egyéb összetevők: butil-hidroxitoluol (E321), magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, A típusú kroszpovidon, mannit, mikrokristályos cellulóz és vízmentes koloid szilícium-dioxid (lásd 2. pont „A Votubia laktózt tartalmaz”).

Milyen a Votubia diszpergálódó tablettá külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Votubia 1 mg diszpergálódó tablettá: fehér vagy kissé sárga, kerek, lapos, metszett élű tablettá bemetszés nélkül. Egyik oldalán „D1”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 2 mg diszpergálódó tablettá: fehér vagy kissé sárga, kerek, lapos, metszett élű tablettá, bemetszés nélkül. Egyik oldalán „D2”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 3 mg diszpergálódó tablettá: fehér vagy kissé sárga, kerek, lapos, metszett élű tablettá, bemetszés nélkül. Egyik oldalán „D3”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Votubia 5 mg diszpergálódó tablettá: fehér vagy kissé sárga, kerek, lapos, metszett élű tablettá, bemetszés nélkül. Egyik oldalán „D5”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

A Votubia 1 mg diszpergálódó tablettá perforált egységcsomagolású, 10 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, 30 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiserelésben kapható.

A Votubia 2 mg diszpergálódó tablettá perforált egységcsomagolású, 10 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, 10 × 1, 30 × 1 vagy 100 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiserelésekben kapható.

A Votubia 3 mg és a Votubia 5 mg diszpergálódó tablettá perforált egységcsomagolású, 10 × 1 tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban, 30 × 1 vagy 100 × 1 diszpergálódó tablettát tartalmazó kiserelésekben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés és hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Olvassa el, és pontosan kövesse ezeket az utasításokat, így tudni fogja, hogyan kell helyesen elkészíteni ezt a gyógyszert. Zavaros folyadéknak fog kinézni (belsőleges szuszpenzióknak hívják).

Egy szájfecskendőt vagy egy kis poharat csak a Votubia szuszpenzió elkészítéséhez és bevételéhez alkalmazzon, semmi másra ne alkalmazza azokat.

Fontos információk:

A Votubia diszpergálódó tablettákat kizárólag szuszpenzióban vegye be.

Ezek az utasítások a 1 - 10 mg közé eső adagok bevételéhez valók.

- A legtöbb, amit a szájfecskendő vagy a kis pohár alkalmazásával bevehet, az 10 mg, maximum 5 diszpergálódó tablettát alkalmazva.
- Amennyiben nagyobb adagot vagy 5 diszpergálódó tablettánál többet kell bevennie, ossza szét az adagot, és ugyanannak a szájfecskendőnek vagy kis pohárnak a használatával ismétlje meg a lépéseket.
- Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét arról, hogy hogyan ossza szét az adagot, ha nem biztos benne.

A gondozóknak kerülniük kell a bőr belsőleges szuszpenzióval való érintkezését. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

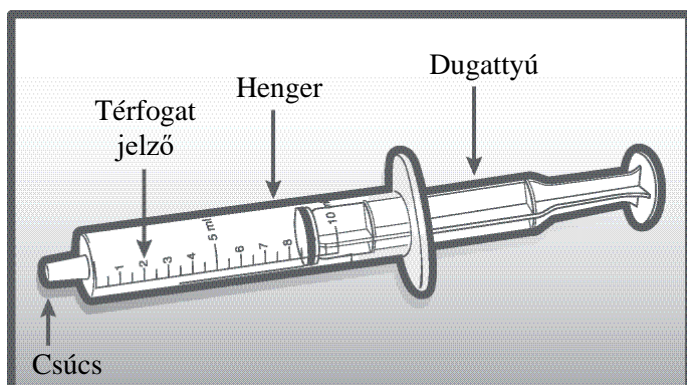
A belsőleges szuszpenzió elkészítéséhez csak vizet használjon (ítható csapvizet vagy nem szénsavas palackozott vizet). Ne használjon gyümölcslevet és semmilyen más folyadékot!

A szuszpenziót elkészítés után azonnal meg kell inni. Ha az elkészítés után szájfecskendőt alkalmazva 30 percen belül, illetve kis poharat alkalmazva 60 percen belül nem issza meg, dobja ki a szuszpenziót, és készítsen újat.

A szuszpenzió elkészítéséhez szájfecskendőt alkalmazó gondozóknak szóló utasítás:

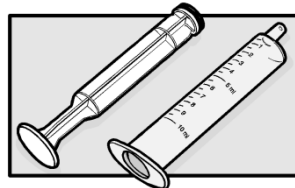
A következőkre lesz szüksége:

- A Votubia diszpergálódó tablettákat tartalmazó buborékcsoomagolás.
- Olló a buborékcsoomagolás kinyitásához.
- 1 ml-es beosztással rendelkező (egyszer használatos) 10 ml-es szájfecskendő: lásd az alábbi ábrát.
- 2 tiszta pohár.
- Megközelítőleg 30 ml víz.



Előkészületek

1. Mossa meg és szárítsa meg a kezét.
2. Fogja meg a 10 ml-es szájfecskendőt, és húzza ki a dugattyút, vegye azt ki a fecskendő hengeréből.

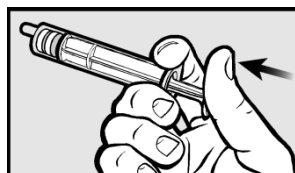


Tegye be a diszpergálódó tablettákat

3. A pontozott vonal mentén ollóval nyissa fel a buboréksomagolást. Vegye ki a diszpergálódó tablettákat a buboréksomagolásból. Azonnal tegye be azokat a szájfecskendő hengerébe.

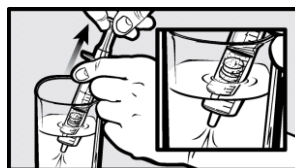


4. Tegye vissza a szájfecskendő hengerébe a dugattyút. Nyomja be a dugattyút, amíg el nem éri a diszpergálódó tablettákat.



Víz hozzáadása

5. Töltsön meg egy kis poharat vízzel (íható csapvíz vagy nem szénsavas palackozott víz). Tegye a fecskendő csúcsát a vízbe. A dugattyúnak a fecskendőn lévő 5 ml-es jelzésig történő lassú kihúzásával szívjon fel körülbelül 5 ml vizet.



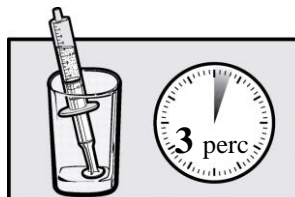
Megjegyzés: A szájfecskendőben lévő víz mennyisége nem kell, hogy pontos legyen, de az összes tablettát el kell fedje. Ha bármelyik tablettát a szájfecskendő száraz, felső részében ragad, óvatosan ütögesse meg a szájfecskendőt, amíg azok leesnek a vízbe.

A gyógyszer összekeverése

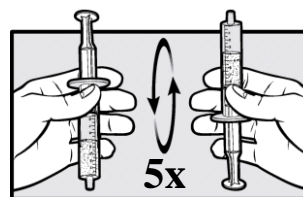
6. Tartsa a szájfecskendőt úgy, hogy a csúcsa felfelé mutasson. Lassan húzza lefelé a dugattyút, és szívjon be levegőt a fecskendőn lévő 9 ml-es jelzésig.



7. Csúcsával felfelé tegye a megtöltött szájfecskendőt egy tiszta, üres pohárba. Várjon 3 percet, amíg a diszpergálódó tabletták teljesen szétesnek.

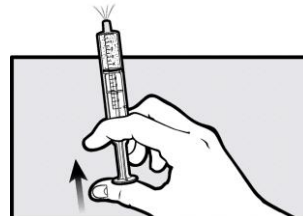


8. Közvetlenül az adag beadása előtt a szájfecskendő ötszöri lassú, fejfelé és visszafordításával keverje össze a gyógyszert. Ne rázza össze! Az elkészítést követően azonnal használja fel a belsőleges szuszpenziót. Ha nem használja fel 30 percen belül, öntse ki, és készítsen egy új szuszpenziót.



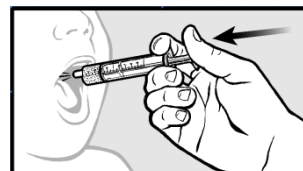
A levegő eltávolítása

9. Tartsa a szájfecskendőt úgy, hogy a csúcsa felfelé mutasson. Lassan nyomja felfelé a dugattyút, hogy eltávolítsa a levegő nagy részét (nem baj, ha egy kis mennyiségű levegő bentmarad a csúcsában).



A gyógyszer bevétele

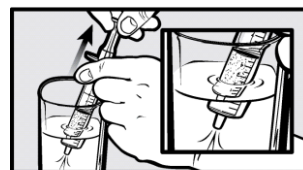
10. Tegye a szájfecskendőt a beteg szájába. Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a szájfecskendő teljes tartalmát kiürítse.



11. Óvatosan vegye ki a szájfecskendőt a beteg szájából.

Gondoskodjon arról, hogy a teljes gyógyszer mennyiség bevitelre kerüljön

12. Tegye a szájfecskendő hegyét a vízzel telt pohárba. A dugattyút lassú kihúzásával szívjon fel 5 ml vizet.



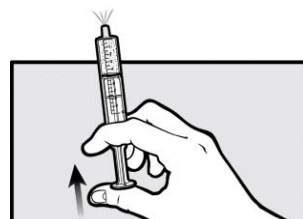
13. Tartsa a szájfecskendőt úgy, hogy a csúcsa felfelé mutasson. Lassan húzza lefelé a dugattyút, és szívjon be levegőt a fecskendőn lévő 9 ml-es jelzésig.



14. Miközben a szájfecskendő csúcsa felfelé mutat, forgassa meg a benne lévő vizet, hogy összegyűjtsön minden, benne maradt gyógyszert.



15. Tartsa a szájfecskendőt úgy, hogy a csúcsa felfelé mutasson. Lassan nyomja felfelé a dugattyút, hogy eltávolítsa a levegő nagy részét.



16. Tegye a szájfecskendőt a beteg szájába. Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a szájfecskendő teljes tartalmát kiürítse.



17. Óvatosan vegye ki a szájfecskendőt a beteg szájából.

Ha a teljes felírt adag több mint 10 mg vagy azt több mint 5 diszpergálódó tablettából kell készíteni, ismételje meg a 2 - 17 lépéseket, hogy befejezze az adag beadását.

Tisztítás

18. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy a szájfecskendőt miként semmisítse meg.
19. Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

A szuszpenzió elkészítéséhez kis poharat alkalmazó betegeknek vagy gondozóknak szóló utasítás:

A következőkre lesz szüksége:

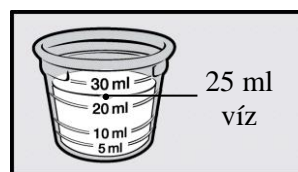
- A Votubia diszpergálódó tablettákat tartalmazó buboréksomagolás.
- Olló a buboréksomagolás kinyitásához.
- 1 kis pohár (maximum 100 ml-es).
- 30 ml-es adagoló pohár a víz kiméréséhez.
- Körülbelül 50 ml víz a szuszpenzió elkészítéséhez.
- Kanál a keveréshez.

Előkészületek

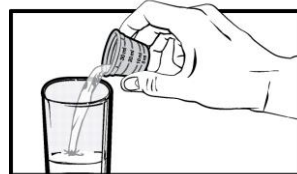
1. Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

Víz hozzáadása

2. Töltsön körülbelül 25 ml vizet a 30 ml-es adagoló pohárba. Nem szükséges, hogy a hozzáadott víz mennyisége pontos legyen.



3. Öntse az adagoló pohárban lévő vizet a kis pohárba.



Tegye be a diszpergálódó tablettákat

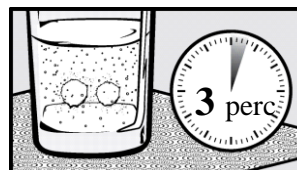
4. A pontozott vonal mentén ollóval nyissa fel a buboréksomagolást. Vegye ki a diszpergálódó tablettákat a buboréksomagolásból.

5. Tegye a diszpergálódó tablettákat a vízbe.

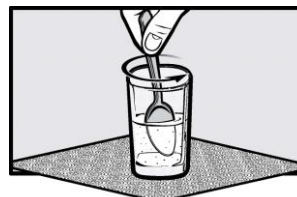


A gyógyszer összekeverése

6. Várjon 3 percet, amíg a diszpergálódó tabletták teljesen szétesnek.

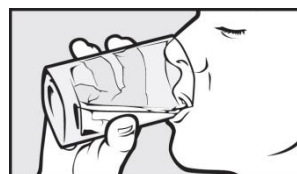


7. Óvatosan keverje fel a pohár tartalmát egy kanállal, majd térjen azonnal a 8. pontra.



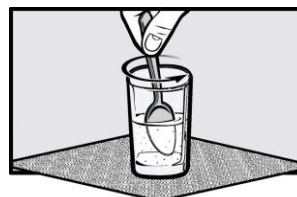
A gyógyszer bevétele

8. A beteg azonnal igya meg a pohárban lévő összes felsőleges szuszpenziót. Ha nem használja fel 60 percen belül, öntse ki, és készítsen egy új szuszpenziót.



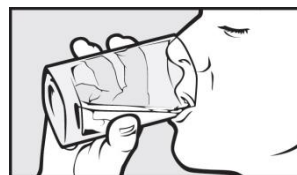
Gondoskodjon arról, hogy a teljes gyógyszer mennyiség bevitelre kerüljön

9. Ugyanannyi vízzel (körülbelül 25 ml) töltsen meg újra a poharat. Keverje meg a kanállal a pohár tartalmát, hogy eltávolítsa minden, a pohárban és a kanálon maradt gyógyszert.



10. A betegnek meg kell innia a pohárban lévő összes felsőleges szuszpenziót.

Ha a teljes felírt adag több mint 10 mg vagy azt több mint 5 diszpergálódó tablettából kell készíteni, ismétlje meg a 2 - 10 lépéseket, hogy befejezze az adag bevitelét.



Tisztítás

11. A poharat és a kanalat tiszta vízben alaposan mossa el. Törölje el a poharat és a kanalat egy tiszta papírtörülkövel. A következő időpontig tartsa ezeket száraz, tiszta helyen.



12. Mossa meg és szárítsa meg a kezét.