

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Votubia 2,5 mg töflur
Votubia 5 mg töflur
Votubia 10 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Votubia 2,5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 2,5 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 74 mg af mjólkursykri (laktósa).

Votubia 5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 149 mg af mjólkursykri (laktósa).

Votubia 10 mg töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 297 mg af mjólkursykri (laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Votubia 2,5 mg töflur

Hvítar eða fölgular, ílangar töflur, um það bil 10,1 mm að lengd og 4,1 mm að breidd, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „LCL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 5 mg töflur

Hvítar eða fölgular, ílangar töflur, um það bil 12,1 mm að lengd og 4,9 mm að breidd, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „5“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 10 mg töflur

Hvítar eða fölgular, ílangar töflur, um það bil 15,1 mm að lengd og 6,0 mm að breidd, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „UHE“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Æðavöðvafituæxli (angiomyolipoma) í nýrum í tengslum við hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex)

Votubia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli sem eru í hættu á fylgikvillum (byggt á þáttum svo sem æxlisstærð eða hvort slagæðargúlpur er til staðar, eða hvort til staðar séu mörg æxli eða æxli í báðum nýrum) en sem þurfa ekki að gangast undir skurðaðgerð tafarlaust.

Grundvöllur fyrir ábendingunni byggist á greiningu á breytingu á samanlögðu rúmmáli æðavöðvafituæxlis.

Undirþelju margfrumna taugakímsæxli (subependymal giant cell astrocytoma [SEGA]) í tengslum við hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex)

Votubia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli, sem þurfa á meðferð að halda en geta ekki gengist undir skurðaðgerð.

Grundvöllur fyrir ábendingunni byggist á greiningu á breytingu á rúmmáli SEGA. Ekki hefur verið sýnt fram á frekari klínískan ávinning, svo sem minnkun sjúkdómstengdra einkenna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með hnjóskahersli og eftirliti með lyfjameðferð skal hefja meðferð með Votubia.

Skammtar

Æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli

Ráðlagður skammtur er 10 mg af everolimus einu sinni á sólarhring. Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínískur ávinningur af meðferðinni er greinilegur eða þar til óviðunandi eiturverkana verður vart.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka aukaskammt, heldur taka næsta ávísaðan skammt eins og venjulega.

SEGA í tengslum við hnjóskahersli

Nauðsynlegt getur verið að auka skammta varlega smám saman til að ná hámarksmeðferðaráhrifum. Mismunandi er milli sjúklinga hvaða skammtar þolast og virka. Samhliða flogaveikimeðferð getur haft áhrif á umbrot everolimus og getur haft áhrif á þennan breytileika (sjá kafla 4.5).

Skömmtun er einstaklingsbundin og byggist á líkamsyfirborði, samkvæmt Dubois reiknireglunni þar sem þyngd (W) er í kílógrömmum og hæð (H) er í sentímetrum:

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

Ráðlagður upphafsskammtur af Votubia til meðferðar hjá sjúklingum með SEGA er 4,5 mg/m². Á grundvelli eftirlíkingar af lyfjahvörfum er stærri upphafsskammtur, 7 mg/m², ráðlagður hjá sjúklingum 1 árs til yngri en 3 ára (sjá kafla 5.2). Hægt er að nota saman mismunandi styrkleika af Votubia töflum, til að fá tilætlaðan skammt.

Meta skal lágmarkspéttni everolimus í heilblóði að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð er hafin. Breyta skal skömmtum smám saman til að ná lágmarkspéttninni 5 til 15 ng/ml. Auka má skammtinn til að fá hærri lágmarkspéttni innan markbils, til að ná kjörverkun, háð því hversu vel það þolist.

Einstaklingsbundinni skömmtun skal breytt með því að auka skammtinn í 2,5 mg þrepum til að ná fram lágmarks markþéttni til að fá klínísku hámarksverkun. Íhuga skal verkun, öryggi, samhliðameðferð og gildandi lágmarksþéttni þegar breyting skammta er áætluð. Byggja má einstaklingsbundna breytingu skammts á einföldu hlutfalli:

Nýr skammtur af everolimus = gildandi skammtur x (markþéttni / gildandi þéttni)

Sem dæmi má nefna sjúkling sem fær 2,5 mg skammt sem byggður er á líkamsyfirborði og með þéttni í jafnvægi sem nemur 4 ng/ml. Til að ná markþéttni sem er meiri en lægra C_{min} gildið 5 ng/ml, t.d. 8 ng/ml, myndi nýi everolimus skammturinn vera 5 mg (aukning um 2,5 mg frá gildandi dagskammti). Í þeim tilvikum sem nýi skammturinn er ekki margfeldi af 2,5 mg skal námunda hann að næsta fáanlega styrkleika.

Skammtaráðleggingar fyrir börn með SEGA eru í samræmi við ráðleggingar fyrir fullorðna nema fyrir sjúklinga á bilinu frá 1 árs til yngri en 3 ára og sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kaflann „Skert lifrarstarfsemi“ hér fyrir neðan og kafla 5.2).

Leggja skal mat á rúmmál SEGA um það bil 3 mánuðum eftir að meðferð með Votubia er hafin, og eiga síðari skammtabreytingar að taka tillit til breytinga á rúmmáli SEGA, lágmarksþéttni og þols.

Þegar náðst hefur stöðugur skammtur skal hafa eftirlit með lágmarksþéttni allan meðferðartímann á 3 til 6 mánaða fresti hjá sjúklingum með breytilegt líkamsyfirborð eða á 6 til 12 mánaða fresti hjá sjúklingum með stöðugt líkamsyfirborð.

Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínískur ávinningur af meðferðinni er greinilegur eða þar til óviðunandi eiturverkana verður vart.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka aukaskammt, heldur taka næsta ávísaðan skammt eins og venjulega.

Breytingar á skömmtum vegna aukaverkana

Við meðferð alvarlegra eða óbærilegra ætlaðra aukaverkana getur þurft að minnka skammta og/eða gera tímabundið hlé á meðferð með Votubia. Yfirleitt þarf ekki að breyta skömmtum vegna 1. stigs aukaverkana. Ef nauðsynlegt er að minnka skammta, er ráðlagður skammtur u.þ.b. 50% minni en sólarhringsskammturinn sem áður var gefinn. Ef nauðsynlegt er að minnka skammta niður fyrir lágsta fáanlega styrkleika skal íhuga að gefa lyfið annan hvorn dag.

Í töflu 1 eru teknar saman ráðleggingar um skammtaminnkun í tengslum við ákveðnar aukaverkanir (sjá einnig kafla 4.4).

Tafla 1 Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum Votubia

Aukaverkun	Alvarleiki ¹	Breytingar á skömmtum Votubia
Lungnabólga án sýkingar	2. stig	Íhuga skal að gera hlé á meðferð þar til einkenni réna þannig að þau verði ≤1. stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn. Stöðva skal meðferð ef enginn bati kemur fram innan 4 vikna.
	3. stig	Gera skal hlé á meðferð með Votubia þar til einkenni réna þannig að þau verði ≤1. stigs. Íhuga skal að hefja meðferð að nýju með Votubia með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn. Ef eiturverkanir koma aftur fram á 3. stigi skal íhuga að stöðva meðferð.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.

Bólga í munnholi	2. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti. Ef aftur kemur fram 2. stigs bólga í munnholi, skal gera hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
Aðrar eiturverkanir sem ekki eru á blóð (að undanskildum tilvikum sem tengjast efnaskiptum)	2. stig	Ef eiturverkunin er þolanleg, er ekki þörf á að breyta skömmtum. Ef eiturverkunin verður óbærileg, skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti. Ef eiturverkunin verður aftur 2. stigs, skal gera hlé á meðferð með Votubia þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Íhuga skal að hefja meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn. Ef eiturverkanir koma aftur fram á 3. stigi skal íhuga að stöðva meðferð.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
Tilvik sem tengjast efnaskiptum (t.d. blóðsykurs- hækkun, blóðfituröskun)	2. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
Blóðflagnafæð	2. stig ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs ($\geq 75 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti.
	3. og 4. stig ($<50 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs ($\geq 75 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
Daufkyrningafæð	2. stig ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ekki þarf að breyta skömmtum.
	3. stig ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti.
	4. stig ($<0,5 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.

Daufkyrningafæð með hita	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) og enginn hiti er til staðar. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
¹ Stigun byggist á aukaverkanaviðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE) útg. 3,0		

Eftirlit með lyfjameðferð

Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með blóðþéttni everolimus, með gilduðum mæliaðferðum, hjá sjúklingum á meðferð við SEGA. Leggja skal mat á lágmarkspéttni að minnsta kosti 1 viku eftir upphafsskammt, eftir allar breytingar á skömmtum eða lyfjaformi, eftir upphaf eða breytingu á samhliðameðferð með CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4 og 4.5) eða eftir einhverja breytingu á ástandi lifrar (Child-Pugh) (sjá kaflann „Skert lifrarstarfsemi“ hér fyrir neðan og kafla 5.2). Leggja skal mat á lágmarkspéttni 2 til 4 vikum eftir upphaf eða breytingu á samhliðameðferð með CYP3A4-virkjum (sjá kafla 4.4 og 4.5) vegna þess að taka verður tillit til eðlilegs niðurbrotstíma virkjuðu ensímanna.

Eftirlit með blóðþéttni everolimus, með gilduðum mæliaðferðum, er **valkostur** sem skal hafa í huga hjá sjúklingum á meðferð við æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli (sjá kafla 5.1) eftir að samhliða meðferð með CYP3A4 virkjum eða hemlum er hafin eða ef breyting verður á henni (sjá kafla 4.4 og 4.5) eða eftir að einhver breyting hefur orðið á lifrarstarfsemi (Child-Pugh) (sjá kaflann „Skert lifrarstarfsemi“ hér að neðan og kafla 5.2).

Þegar mögulegt er skal nota sömu mæliaðferð og rannsóknarstofu við eftirlit með lyfjameðferðinni allan meðferðartímann.

Skript yfir á annað lyfjaform

Votubia er fáanlegt í tveimur lyfjaformum: töflum og dreifitöflum. Votubia töflur og Votubia dreifitöflur má **ekki** nota í staðinn fyrir hverjar aðrar. Ekki má nota lyfjaformin tvö saman til að fá tilætlaðan skammt. Nota verður stöðugt sama lyfjaformið eins og við á fyrir ábendinguna sem verið er að meðhöndla.

Þegar skipt er á milli lyfjaforma skal aðlaga skammtinn að næsta styrkleika í milligrömmum í nýja lyfjaforminu og meta lágmarkspéttni everolimus að minnsta kosti 1 viku síðar (sjá kaflann „Eftirlit með lyfjameðferð“ hér fyrir framan).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli:

- Vægt skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh A): ráðlagður skammtur er 7,5 mg á sólarhring.
- Í meðallagi mikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh B): ráðlagður skammtur er 5 mg á sólarhring.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh C): einungis er ráðlagt að nota Votubia ef sá ávinningur sem óskað er eftir vegur þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum má ekki nota stærri skammt en 2,5 mg á sólarhring (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Gera skal breytingar á skömmtum ef lifrarstarfsemi hjá sjúklingum (Child-Pugh flokkur) breytist meðan á meðferð stendur.

Sjúklingar með SEGA í tengslum við hnjóskahersli:

Sjúklingar <18 ára:

Ekki er ráðlagt að nota Votubia hjá sjúklingum <18 ára með SEGA og skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar ≥18 ára:

- Vægt skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh A): 75% af ráðlögðum upphafsskammti sem er reiknaður út á grundvelli líkamsyfirborðs (námundað að næsta styrkleika)
- Í meðallagi mikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh B): 50% af ráðlögðum upphafsskammti sem er reiknaður út á grundvelli líkamsyfirborðs (námundað að næsta styrkleika)
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh C): Votubia er einungis ráðlagt ef væntur ávinningur vegur þyngra en áhættan. Í því tilfalli má ekki gefa meira en 25% af skammti sem er reiknaður út á grundvelli líkamsyfirborðs (námundað að næsta styrkleika).

Meta skal lágmarkspéttni everolimus í heilblóði að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð er hafin eða eftir einhverja breytingu á ástandi lifrar (Child-Pugh).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Votubia hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára með æðavöðvafítuæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli þegar SEGA er ekki til staðar. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi, verkun og lyfjahvörf Votubia hjá börnum yngri en 1 árs með SEGA í tengslum við hnjóskahersli. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Klínískar rannsóknir með Votubia sýndu ekki fram á áhrif á vöxt og kynþroska.

Lyfjagjöf

Votubia á að taka inn einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi, annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2). Votubia töflur skal gleypa í heilu lagi ásamt fullu glasi af vatni. Töflurnar má ekki tyggja eða mylja. Fyrir sjúklinga með hnjóskahersli sem eru með SEGA og geta ekki gleypst töflur, má láta Votubia töfluna (töflurnar) losna algerlega í sundur í glasi með um það bil 30 ml af vatni, með því að hræra varlega þangað til taflan (töflurnar) hefur (hafa) algerlega sundrast (um það bil 7 mínútur), rétt áður en innihaldið er drukkið. Það sem eftir verður í glasinu, eftir að búið er að drekka dreifuna, skal losa í sundur með sama rúmmáli af vatni og drekka það (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum rapamycin afleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lungnabólga án sýkingar

Lungnabólga án sýkingar er einkennandi aukaverkun lyfja af flokki rapamycin afleiða, þar með talið everolimus. Lungnabólga án sýkingar (þ. á m. millivefslungnasjúkdóms) var lýst hjá mjög mörgum sjúklingum á meðferð með everolimus í rannsókn á langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 4.8). Sum tilvikin voru alvarleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum leiddu þau til dauða. Hafa skal lungnabólgu án sýkingar í huga hjá sjúklingum með ósértæk öndunarfæraeinkenni eins og lága súrefnismettun, fleiðruvökva, hósta eða andþyngsli, þegar sýkingar, æxlisvöxtur eða aðrar mögulegar orsakir öndunarfæraeinkenna hafa verið útilokaðar með viðeigandi rannsóknnum. Útiloka skal tækifærissýkingar svo sem lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) með samanburðargreiningu við lungnabólgu án sýkingar (sjá kaflann „Sýkingar“ hér að neðan). Ráðleggja skal sjúklingum að láta strax vita ef þeir finna fyrir nýjum eða versnandi öndunarfæraeinkennum.

Sjúklingar með myndrænar breytingar sem benda til lungnabólgu án sýkingar og sem hafa fá eða engin einkenni, mega halda áfram á Votubia meðferð með sömu skömmtum. Ef um meðalmikil einkenni er að ræða skal íhuga að gera hlé á meðferðinni þar til einkenni lagast. Ábending fyrir notkun barkstera gæti verið til staðar. Hefja má Votubia meðferð að nýju með um það bil 50% lægri sólarhringsskömmtum en áður voru gefnir.

Í þeim tilfellum þar sem einkenni lungnabólgu án sýkingar eru veruleg, skal stöðva Votubia meðferð og gefa barkstera eftir þörfum þar til klínísk einkenni hverfa. Hefja má Votubia meðferð að nýju með um það bil 50% lægri sólarhringsskömmtum en áður voru gefnir, ef klínískt ástand sjúklingsins leyfir.

Íhuga má fyrirbyggjandi meðferð við lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) hjá sjúklingum sem þurfa að nota barkstera til meðferðar við lungnabólgu án sýkingar.

Sýkingar

Everolimus hefur ónæmisbælandi eiginleika sem getur útsett sjúklinga fyrir bakteríu-, sveppa-, veiru eða frumdýrasýkingum, þar með talið tækifærissýkingum (sjá kafla 4.8). Staðbundnum og almennum sýkingum, þ.m.t. lungnabólgu, öðrum bakteríusýkingum, ífarandi sveppasýkingum, svo sem ýrumyglu (aspergillosis), hvítsveppasýkingu (candidiasis) eða lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) og veirusýkingum, þar með talið endurvirkjun lifrabólgu B veiru, hefur verið lýst hjá sjúklingum sem taka everolimus. Sumar þessara sýkinga hafa verið alvarlegar (t.d. leitt til sýklasóttar [sýklasóttarlost meðtalið], öndunar- eða lifrabilunar) og í einstaka tilvikum banvænar hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.8).

Læknar og sjúklingar skulu hafa þessa auknu hættu á sýkingum vegna Votubia í huga. Áður en meðferð með Votubia hefst þarf að vera búin að uppræta virkar sýkingar með viðeigandi meðhöndlun. Meðan á meðferð með Votubia stendur skal sýna árvekni gagnvart vísbendingum og einkennum um sýkingar, hefja viðeigandi meðferð án tafar ef sýking greinist og íhuga að gera hlé á meðferð með Votubia eða stöðva hana.

Ef ífarandi almenn sveppasýking greinist, skal stöðva Votubia meðferð án tafar og til frambúðar og veita sjúklingnum viðeigandi sveppalyfjameðferð.

Greint hefur verið frá tilvikum lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), sumum banvænum, hjá sjúklingum á meðferð með everolimus. PJP/PCP getur tengst samhliðanotkun barkstera eða annarra ónæmisbælandi lyfja. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við PJP/PCP þegar nota þarf barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf samhliða.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð vegna everolimus eru meðal annars bráðaofnæmi, andþyngsli, andlitsroði, brjóstverkur eða ofsabjúgur (t.d. þroti í öndunarvegum eða tungu, með eða án skertrar öndunar) (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun ACE (angiotensin-converting enzyme) hemla

Sjúklingar sem eru samhliða á meðferð með ACE hemlum (t.d. ramiprili) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisjúg (t.d. þrota í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunar) (sjá kafla 4.5).

Munnbólga

Munnbólga, þ.m.t. sár í munni og slímhúðarbólga í munni er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Munnbólga kemur fyrst og fremst fyrir innan fyrstu 8 viknanna á meðferð. Rannsókn með stökum armi hjá konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein, sem fengu meðferð með Afinitor (everolimus) ásamt exemestani benti til þess að barksteramixtúrus án alkóhóls gefnar sem munnskol á fyrstu 8 vikum meðferðar geti minnkað tíðni og alvarleika munnbólgu (sjá kafla 5.1). Meðferð munnbólgu getur því falið í sér fyrirbyggjandi (hjá fullorðnum) og/eða meðferð með notkun staðbundinnar meðferðar, eins og barksteramixtúru án alkóhóls sem munnskol. Samt sem áður skal forðast vörur sem innihalda alkóhól, hydrógenperoxíð, jöð og tímíán afleiður þar sem þær geta aukið einkennin. Mælt er með því að fylgjast með og meðhöndla sveppasýkingu, sérstaklega hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem byggja á sterum. Ekki skal nota sveppalyf nema sveppasýking hafi verið greind (sjá kafla 4.5).

Blæðing

Greint hefur verið frá alvarlegum tilvikum blæðinga, í sumum tilvikum banvænum, hjá sjúklingum á meðferð með everolimus í krabbameinsmeðferð. Ekki var greint frá neinum alvarlegum tilvikum blæðinga í nýrum hjá sjúklingum á meðferð við hnjóskahersli.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum á meðferð með Votubia, sérstaklega þegar um er að ræða samhliða meðferð með virkum efnum sem vitað er að hafa áhrif á verkun blóðflagna eða sem geta aukið hættu á blæðingum sem og hjá sjúklingum með sögu um blæðingarsjúkdóma. Heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum blæðinga meðan á meðferðinni stendur, sérstaklega ef áhættuþættir fyrir blæðingum eru einnig til staðar.

Nýrnabilun

Fram hafa komið tilvik nýrnabilunar (þar með talið bráð nýrnabilun), í sumum tilvikum banvæn, hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi sjúklinga, sérstaklega þegar sjúklingar eru með viðbótaráhættuþætti sem geta skert nýrnastarfsemi enn frekar.

Rannsóknaniðurstöður og eftirlit

Nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun á kreatíníni í sermi, yfirleitt vægri, og próteinmigu hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi, þ. á m. mælingum á blóðnitri (BUN), próteini í þvagi og kreatíníni í sermi, áður en meðferð með Votubia hefst og reglulega eftir það.

Blóðsykur

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með fastandi blóðsykri áður en meðferð með Votubia hefst og reglulega eftir það. Mælt er með tíðara eftirliti þegar Votubia er gefið samhliða öðrum lyfjum sem geta valdið blóðsykurshækkun. Sé það mögulegt, skal ná fullnægjandi blóðsykurstjórnun áður en meðferð með Votubia er hafin.

Blóðfitur

Greint hefur verið frá blóðfituröskun (þ.m.t. kólesterólhækkun og hækkun þríglýseríða í blóði) hjá sjúklingum á meðferð með Votubia. Einnig er mælt með eftirliti með kólesteróli í blóði og þríglýseríðum áður en meðferð með Votubia hefst og reglubundið eftir það og jafnframt víðeigandi lyfjameðferð.

Blóðmeinafræðileg gildi

Greint hefur verið frá lækkuðum blóðrauða og fækkun eitilfrumna, daufkyrninga og blóðflagna hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með blóðmynd áður en meðferð með Votubia er hafin og reglulega eftir það.

Milliverkanir

Forðast skal samhliða gjöf lyfja sem hemla eða virkja CYP3A4 og/eða fjöllyfja P-glýkóprótein (PgP) útflæðisdæluna. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun á **í meðallagi öflugum** CYP3A4 eða PgP-hemli eða virkja skal fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Þörf getur verið á að fylgjast með lágþéttni everolimus og að breyta skömmtum Votubia (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð með **öflugum** CYP3A4/PgP-hemlum veldur mjög mikilli hækkun á plasmáþéttni everolimus (sjá kafla 4.5). Eins og er, eru ekki til nægjanlegar upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammta við þessar aðstæður. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með Votubia og **öflugum** hemlum.

Gæta skal varúðar þegar Votubia er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum til inntöku, sem hafa þröngan lækningalegan stuðul, vegna mögulegra milliverkana. Ef Votubia er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum til inntöku, sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. pimozidi, terfenadini, astemizoli, cisapridi, kínidíni, ergot alkalóíðafleiðum eða carbamazepini), skal hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CYP3A4 hvarfefnin sem tekin eru inn (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Votubia er ekki ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum:

- **≥18 ára** og samhliða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) nema ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- **<18 ára með SEGA** og samhliða skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, B og C) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Bólusetningar

Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð með Votubia stendur (sjá kafla 4.5). Hjá börnum með SEGA sem ekki þurfa strax á meðferð að halda er ráðlagt að ljúka, áður en meðferð er hafin, röð bólusetninga með lifandi veirum, sem ráðlagðar eru fyrir börn, samkvæmt meðferðarleiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Fylgikvillar sem varða græðingu sára

Rapamycin afleiður, þar með talið Votubia hægja á sáraróanda. Varast skal að nota Votubia um og eftir skurðaðgerð.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Fylgikvillar geislameðferðar

Greint hefur verið frá alvarlegum og verulegum geislunarviðbrögðum (svo sem geislunarvélindabólgu, geislunarlungnabólgu og geislunarskemmdum á húð), þar með talið banvænum tilvikum, þegar everolimus var notað meðan á geislunarmeðferð stóð eða stuttu á eftir. Því skal gæta varúðar með tilliti til mögnunar eitruverkana af völdum geislameðferðar hjá sjúklingum sem nota everolimus í nánnum tímatengslum við geislameðferð.

Auk þess hefur verið greint frá heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar (radiation recall syndrome) hjá sjúklingum á meðferð með everolimus sem hafa áður fengið geislameðferð. Ef um heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar er að ræða skal íhuga að gera hlé á meðferðinni með everolimus eða stöðva hana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Everolimus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og PgP en einnig miðlungs öflugur PgP-hemill. Því geta lyf sem hafa áhrif á CYP3A4 og/eða PgP haft áhrif á frásog og brotthvarf everolimus. *In vitro* er everolimus samkeppnishemill á CYP3A4 og blandaður hemill á CYP2D6.

Þekktar og fræðilegar milliverkanir við tiltekna CYP3A4 og PgP-hemla og virkja eru tilgreindar í töflu 2 hér á eftir.

CYP3A4-hemlar og PgP-hemlar sem auka þéttni everolimus

Efni sem hamla CYP3A4 eða PgP geta aukið blóðþéttni everolimus með því að draga úr umbrotum eða útflæði everolimus úr frumum í meltingarvegi.

CYP3A4-virkjar og PgP-virkjar sem draga úr þéttni everolimus

Efni sem virkja CYP3A4 eða PgP geta dregið úr blóðþéttni everolimus með því að auka umbrot eða útflæði everolimus úr frumum í meltingarvegi.

Tafla 2 Áhrif annarra virkra efna á everolimus

Flokkun virkra efna eftir milliverkun	Milliverkun - Breyting á AUC/C _{max} fyrir everolimus Miðhlutfallatala (bil)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
Öflugir CYP3A4/PgP-hemlar		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-falt (á bilinu 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-falt (á bilinu 2,6-7,0)	Ekki er mælt með samhliða meðferð með Votubia og öflugum hemlum.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Órannsakað. Gert er ráð fyrir mikilli aukningu á þéttni everolimus.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Í meðallagi öflugir CYP3A4/PgP-hemlar		
Erytromycin	AUC ↑4,4-falt (á bilinu 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-falt (á bilinu 0,9-3,5)	Gæta skal varúðar þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemlum eða PgP-hemlum. <i>Hjá sjúklingum með æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli:</i> Ef sjúklingar þurfa samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemli eða PgP-hemli má íhuga að minnka skammtinn í 5 mg eða 2,5 mg á sólarhring. Hins vegar liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um þessa skammtaáðlögun. Vegna breytileika milli einstaklinga
Imatinib	AUC ↑ 3,7-falt C _{max} ↑ 2,2-falt	
Verapamil	AUC ↑3,5-falt (á bilinu 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-falt (á bilinu 1,3-3,8)	
Ciclosporin til inntöku	AUC ↑2,7-falt (á bilinu 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-falt (á bilinu 1,3-2,6)	
Kannabídíól (PgP hemill)	AUC ↑2,5-falt C _{max} ↑2,5-falt	
Fluconazol		

Diltiazem	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	<p>má vera að ráðlagðar skammtabreytingar séu ekki ákjósanlegar fyrir alla. Því er ráðlagt að hafa náíð eftirlit með aukaverkunum. Ef meðferð með í meðallagi öflugra hemlinum er hætt, skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 2 til 3 daga (meðalbrotthvarfstími flestra algengra í meðallagi öflugra hemla) áður en aftur er notaður sami skammtur af Votubia og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst (sjá einnig kaflann Eftirlit með lyfjameðferð í kafla 4.2).</p> <p><i>Hjá sjúklingum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli:</i> Ef sjúklingar þurfa samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemli eða PgP-hemli, skal minnka sólarhringsskammtinn um u.þ.b. 50%. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta enn frekar til að ná stjórn á aukaverkunum (sjá kafla 4.2 og 4.4). Leggja skal mat á lágmarkspéttni everolimus að minnsta kosti 1 viku eftir að byrjað er að nota í meðallagi öflugan CYP3A4-hemil eða PgP-hemil. Ef hætt er að nota í meðallagi öflugra hemilinn skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 2 til 3 daga (meðalbrotthvarfstími flestra algengra í meðallagi öflugra hemla) áður en aftur er notaður sami skammtur af Votubia og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst. Endurmeta skal lágmarkspéttni everolimus að minnsta kosti 1 viku síðar (sjá kafla 4.2 og 4.4)</p>
Dronedaron	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Amprenavir, fosamprenavir	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Greipaldinsafi eða önnur fæða sem hefur áhrif á CYP3A4/PgP	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu (áhrifin eru mjög breytileg).	Forðast skal þessa samsetningu.
Öflugir og í meðallagi öflugir CYP3A4-virkjar		
Rifampicin	AUC ↓63% (á bilinu 0-80%) C _{max} ↓58% (á bilinu 10-70%)	Forðast skal samhliða gjöf öflugra CYP3A4-virkja. <i>Hjá sjúklingum með æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli:</i>
Dexametason	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	Ef sjúklingar þurfa samhliða gjöf öflugs CYP3A4-virkja, skal íhuga að
Flogaveiki lyf (t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	

<p>Efavirenz, nevirapin</p>	<p>Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.</p>	<p>auka Votubia skammtinn úr 10 mg/sólarhring í 20 mg/sólarhring, um 5 mg eða minna í einu á 4. og 8. degi eftir að meðferð með virkjanum hefst. Gert er ráð fyrir að þessi skammtur af Votubia aðlagi AUC að því bili sem það er á þegar virkjar eru ekki notaðir. Hins vegar liggja engar klínískar upplýsingar fyrir um þessa skammtaáðlögun. Ef meðferð með virkjanum er hætt, skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 3 til 5 daga (hæfilegur tími fyrir hvötun ensíma til að ganga verulega til baka), áður en aftur er notaður sami skammtur af Votubia og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst (sjá einnig kaflann Eftirlit með lyfjameðferð í kafla 4.2).</p> <p><i>Hjá sjúklingum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli:</i> Sjúklingar sem fá samhliða öflugan CYP3A4-virkja geta þurft stærri skammt af Votubia til að ná sömu útsetningu og sjúklingar sem ekki nota öfluga virkja. Breyta skal skömmtum smám saman til að ná lágmarkspéttninni 5 til 15 ng/ml. Ef þéttin er undir 5 ng/ml, má auka sólarhringsskammtinn um 2,5 mg á 2 vikna fresti, áður en skammtarnir eru auknir skal rannsaka lágmarkspéttnina og meta hversu vel lyfið þolist.</p> <p>Viðbót annars öflugs CYP3A4-virkja samhliða þarf ekki að kalla á viðbótaraðlögun skammts. Meta skal lágmarkspéttni everolimus 2 vikum eftir að meðferð með virkja til viðbótar er hafin. Aðlaga skal skammtinn í 2,5 mg þrepum eftir þörfum til að viðhalda lágmarks markpéttninni.</p> <p>Ef notkun eins af fleiri öflugum CYP3A4-virkjum er hætt þarf það ekki að kalla á skammtaáðlögun aukalega. Meta skal lágmarkspéttni everolimus 2 vikum eftir að meðferð eins af fleiri öflugum CYP3A4-virkjum er hætt. Ef hætt er notkun allra öflugra virkja, skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 3 til 5 daga</p>
------------------------------------	--	---

		(hæfilegur tími fyrir hvötun ensíma til að ganga verulega til baka), áður en aftur er notaður sami skammtur af Votubia og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst. Endurmeta skal lágmarkspéttni everolimus 2 til 4 vikum síðar vegna þess að taka verður tillit til eðlilegs niðurbrotstíma virkjuðu ensímanna (sjá kafla 4.2 og 4.4)
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, <i>Hypericum Perforatum</i>)	Órannsakað. Gert er ráð fyrir mikið minnkaðri útsetningu.	Ekki skal nota vörur sem innihalda jóhannesarjurt meðan á meðferð með everolimus stendur.

Everolimus getur haft áhrif á plasmabéttni annarra lyfja

Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að hömlun á PgP, CYP3A4 og CYP2D6 eigi sér stað við þá blóðþéttni sem næst eftir 10 mg skammta til inntöku. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hömlun á CYP3A4 og PgP í meltingarveginum. Rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að samhliða gjöf midazolams til inntöku, sem er næmur CYP3A hvarfefnisnemi, og everolimus olli 25% aukningu á C_{max} midazolams og 30% aukningu á $AUC_{(0-inf)}$ midazolams. Líklegt er að áhrifin séu vegna hömlunar everolimus á CYP3A4 í meltingarvegi. Því gæti everolimus haft áhrif á aðgengi CYP3A4 hvarfefna til inntöku sem gefin eru á sama tíma. Hins vegar er ekki búist við klínískt mikilvægum áhrifum á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru sem stungulyf (sjá kafla 4.4).

Í EXIXT-3 (rannsókn CRAD001M2304) jók everolimus þéttni sem var fyrir skammt af flogaveikilyfjunum carbamazepin, clobazam og N-desmethyloclobazam, umbrotsefni clobazams, um u.þ.b. 10%. Aukning á þéttni þessara flogaveikilyfja sem var fyrir skammt þarf ekki að vera klínískt marktæk en íhuga má aðlögun skammts flogaveikilyfja með þröngan meðferðarstuðul, t.d. carbamazepins. Everolimus hafði engin áhrif á þéttni sem var fyrir skammt af flogaveikilyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamats og zonisamids).

Samhliðanotkun ACE hemla

Sjúklingar sem eru samhliða á meðferð með ACE hemlum (t.d. ramiprili) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.4).

Bólusetningar

Ónæmissvörun við bólusetningu gæti breyst og því getur bólusetning verið árangursminni á meðan á meðferð með Votubia stendur. Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð með Votubia stendur. Dæmi um lifandi bóluefni eru: bóluefni gegn influensu sem gefið er í nef, bóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum, mænuveikibóluefni til inntöku, berklabóluefni (BCG), bóluefni gegn gulusótt og hlaupabólu og TY21a taugaveikibóluefni.

Geislameðferð

Greint hefur verið frá mögnun eiturvekana af völdum geislameðferðar hjá sjúklingum á meðferð með everolimus (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. hormónagetnaðarvarnir, sem ekki innihalda estrógen, til inntöku, inndælingar eða ígræðslu, getnaðarvarnir sem innihalda prógesterón, legnám, ófrjósemisaðgerð þar sem bundið eða klippt er á eggjaleiðara, algert skírlífi, hindrandi getnaðarvörn, getnaðarvörn sem komið er fyrir í legi og/eða ófrjósemisaðgerð hjá konum/körlum) meðan á meðferð með everolimus stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferð lýkur.

Ekki skal koma í veg fyrir að karlkynssjúklingar reyni að geta börn.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun everolimus á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þar með talið eituráhrif á fósturvísi og eituráhrif á fóstur (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki er mælt með notkun everolimus á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort everolimus skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Hjá rottum hins vegar, berst everolimus og/eða umbrotsefni þess auðveldlega yfir í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Konur sem taka everolimus eiga því ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 2 vikur frá síðasta skammtinum.

Frjósemi

Möguleikinn á því að everolimus geti valdið ófrjósemi hjá körlum og konum er ekki þekktur, hins vegar hefur komið fram síðkomið tíðaleysi og ójafnvægi á gulbúsörvandi hormóni (LH)/eggbúsörvandi hormóni (FSH), sem tengist því, hjá konum (sjá einnig kafla 5.3 varðandi forklínískar rannsóknaniðurstöður á æxlunarferum karla og kvenna). Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur meðferð með everolimus haft skaðleg áhrif á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Votubia hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu meðan á meðferð með Votubia stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi Votubia eru fengnar úr þremur slembuðum, tvíblindum, III. stigs lykilrannsóknnum með samanburði við lyfleysu, sem fólu í sér tvíblind og opin meðferðartímabil, og opinni II. stigs rannsókn með stökum armi og án slembiröðunar (n=612, þar á meðal 409 sjúklingar <18 ára; miðgildi tímalengdar útsetningar var 36,8 mánuðir [á bilinu 0,5 til 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Þetta var slembuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn þar sem viðbótarmeðferð með lítilli og mikilli útsetningu fyrir everolimus (lágt lágmarksgildi (low trough) [LT] á bilinu 3-7 ng/ml [n=117] og hátt lágmarksgildi (high trough) [HT] á bilinu 9-15 ng/ml [n=130]) var borið saman við lyfleysu (n=119) hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát hlutaflog sem fengu 1 til 3 flogaveikilyf. Miðgildi tímalengdar tvíblinda tímabilsins var 18 vikur. Uppsafnað miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Votubia (361 sjúklingur sem fékk að minnsta kosti einn skammt af everolimus) var 30,4 mánuðir (á bilinu 0,5 til 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Þetta var slembuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn þar sem everolimus (n=79) var borið saman við lyfleysu (n=39) hjá sjúklingum með annaðhvort hnjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum (n=113) eða stakstæða (sporadic) sléttvöðvahnúta í lungum (lymphangioliomyomatosis [LAM]) ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum (n=5). Miðgildi tímalengdar blindaðrar rannsóknarmeðferðar var 48,1 vika (á bilinu 2 til 115) hjá sjúklingum á meðferð með Votubia og 45,0 vikur (á bilinu 9 til 115) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Uppsafnað miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Votubia (112 sjúklingar sem tóku að minnsta kosti einn skammt af everolimus) var 46,9 mánuðir (á bilinu 0,5 til 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Þetta var slembuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn þar sem everolimus (n=78) var borið saman við lyfleysu (n=39) hjá sjúklingum með hnjóskahersli sem eru með SEGA, óháð aldri. Miðgildi tímalengdar blindaðrar rannsóknarmeðferðar var 52,2 vikur (á bilinu 24 til 89) hjá sjúklingum á meðferð með Votubia og 46,6 vikur (á bilinu 14 til 88) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Uppsafnað miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Votubia (111 sjúklingar sem tóku að minnsta kosti einn skammt af everolimus) var 47,1 mánuður (á bilinu 1,9 til 58,3).
- **CRAD001C2485:** Þetta var framsýn, opin, eins arms II stigs rannsókn á everolimus hjá sjúklingum með SEGA (n=28). Miðgildi útsetningartíma var 67,8 mánuðir (á bilinu 4,7 til 83,2).

Aukaverkunum, sem taldar eru tengjast notkun Votubia, samkvæmt skoðun og læknisfræðilegu mati á öllum aukaverkunum sem greint var frá í framangreindum rannsóknnum, er lýst hér fyrir neðan.

Algengustu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1/10$) í heildarupplýsingum um öryggi voru (taldar upp eftir minnkandi tíðni): munnbólga, hiti, nefkoksbólga, niðurgangur, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, uppköst, hósti, útbrot, höfuðverkur, tíðaleysi (amenorrhoea), þrymlabólur, lungnabólga, þvagfærasýkingar, skútabólga, óreglulegar tíðir, kokbólga, minnkuð matarlyst, þreyta, kólesterólhækkun í blóði og háþrýstingur.

Algengustu 3-4. stigs aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1\%$) voru lungnabólga, munnbólga, tíðaleysi, daufkyrningafæð, hiti, óreglulegar tíðir, blóðfosfatlækkun, niðurgangur og netjubólga. Stigin fylgja CTCAE útgáfu 3.0 og 4.03.

Aukaverkanir settar fram í töflu

Í töflu 3 kemur fram tíðni aukaverkana sem byggist á samanteknum niðurstöðum frá sjúklingum sem fengu meðferð með everolimus í rannsóknunum þremur á hjóskahersli (þar með talið bæði tvíblinda og opna framhaldshluta rannsóknarinnar, þar sem það á við). Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir sem greint var frá í rannsóknum á hjóskahersli

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Nefkoksbólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, lungnabólga ^a , þvagfærasýking, skútabólga, kokbólga
Algengar	Miðeyrabólga, netjubólga, kokbólga vegna streptókokkasýkingar, maga- og garnabólga vegna veirusýkingar, tannholdsbólga
Sjaldgæfar	Ristill, sýklasótt, berkjubólga vegna veirusýkingar
Blóð og eitlar	
Algengar	Blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, eitelfrumnafæð
Ónæmiskerfi	
Algengar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði
Algengar	Hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfituhækkun, blóðfosfatlækkun, blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi, árásarhneigð, skapstyggð
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Sjaldgæfar	Truflun á bragðskyni
Æðar	
Mjög algengar	Háþrýstingur
Algengar	Vessabjúgur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Hósti
Algengar	Blóðnasir, lungnabólga
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Munnbólga ^b , niðurgangur, uppköst
Algengar	Hægðatregða, ógleði, kviðverkur, vindgangur, verkur í munn, magabólga
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot ^c , þrymlabólur
Algengar	Húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, kláði, hárlos
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Mjög algengar	Tíðaleysi ^d , óreglulegar tíðir ^d
Algengar	Asatíðir, blöðrur á eggjastokkum, blæðingar frá leggöngum
Sjaldgæfar	Seinkaðar tíðir ^d
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti, þreyta

Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Aukning laktat dehydrógenasa í blóði, aukið gulbúsörvandi hormón í blóði (LH), þyngdartap
Sjaldgæfar	Aukið eggbúsörvandi hormón í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Tíðni ekki þekkt ^e	Heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar (radiation recall syndrome), mögnun geislunarviðbragða
^a	Felur í sér lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Felur í sér (mjög algengar) munnbólgu, sáramyndun í munni, munnangurssár; (algengar) sáramyndun á tungu, sáramyndun á vörum og (sjaldgæfar) verk í tannholdi, bólgu í tungu
^c	Felur í sér (mjög algengar) útbrot; (algengar) roðapöt, húðroða og (sjaldgæfar) útbreidd úrbrot, dröfnuórðuútbrot, dröfnuútbrot
^d	Tíðni byggist á fjölda kvenna á aldrinum 10 til 55 ára meðan á meðferðinni stóð í samanteknu niðurstöðunum
^e	Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu lyfsins.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Everolimus hefur tengst alvarlegum tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B í klínískum rannsóknum, þar með talið dauðsföllum. Búast má við endurvirkjun sýkingar meðan á ónæmisbælingu stendur.

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt nýrnabilun (þar með talið banvænum tilvikum), próteinmigu og auknu kreatíníni í sermi. Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Blæðingar hafa átt sér stað í tengslum við everolimus í klínískum rannsóknum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur þetta reynst banvænt í tengslum við krabbameinsmeðferð (sjá kafla 4.4). Ekki var greint frá neinu alvarlegu tilviki blæðinga í nýrum í tengslum við meðferð við hnjóskahersli.

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt tilvikum lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), sumum banvænum (sjá kafla 4.4).

Aðrar aukaverkanir, sem skipta máli og komu fram í klínískum krabbameinsrannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu voru hjartabilun, lungnablóðrek, segamyndun í djúpbláæðum, sár sem gróa illa og blóðsykurshækkun.

Greint hefur verið frá ofnæmisbjúg í klínískum rannsóknum og í aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, bæði með og án samhliða notkunar með ACE-hemlum (sjá kafla 4.4).

Börn

Í II. stigs lykilrannsókninni voru 22 af 28 sjúklingum með SEGA yngri en 18 ára og í III. stigs lykilrannsókninni voru 101 af 117 sjúklingum með SEGA yngri en 18 ára. Í III. stigs lykilrannsókninni hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog voru 299 af 366 sjúklingum yngri en 18 ára. Í heildina var tegund, tíðni, og alvarleiki aukaverkana hjá börnum og unglíngum yfirleitt í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum, að undanskildum sýkingum sem voru algengari og alvarlegri hjá börnum yngri en 6 ára. Alls fengu 49 af 137 sjúklingum (36%) á aldrinum <6 ára 3. og 4. stigs sýkingar samanborið við 53 af 272 sjúklingum (19%) á aldrinum 6 til <18 ára og 27 af 203 sjúklingum (13%) á aldrinum ≥18 ára. Tilkynnt var um tvö banvæn tilvik vegna sýkingar hjá 409 sjúklingum á aldrinum <18 ára sem fengu everolimus.

Aldraðir

Í heildarupplýsingum um öryggi við meðferð við krabbameini voru 37% sjúklinganna sem höfðu fengið meðferð með everolimus ≥ 65 ára. Fjöldi krabbameinssjúklinga sem höfðu fengið aukaverkun sem leiddi til þess að meðferð með everolimus var hætt var meiri meðal sjúklinga sem voru ≥ 65 ára (20% á móti 13%). Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru lungnabólga (þar með talinn millivefslungnasjúkdómur), þreyta, mæði, og munnbólga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun hjá mönnum er mjög takmörkuð. Stakir skammtar, allt að 70 mg, hafa verið gefnir með viðunandi bráðapoli hjá fullorðnum.

Mikilvægt er að mæla blóðþéttni everolimus ef grunur leikur á ofskömmtnun. Veita skal almenna stuðningsmeðferð í öllum tilvikum ofskömmtnunar. Ekki er talið að hægt sé að fjarlægja marktækt magn af everolimus með skilun (innan við 10% voru fjarlægð með blóðskilun sem stóð yfir í 6 klukkustundir).

Börn

Takmarkaður fjöldi barna hefur fengið stærri skammta en 10 mg/m²/sólarhring. Ekki hefur verið greint frá einkennum bráðrar eitrunar í þessum tilvikum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01EG02

Verkunarháttur

Everolimus er sértækur hemill á mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR er lykil-serin-threonin kínasi, en vitað er að verkun hans er aukin vegna aukinnar tjáningar (upregulated) í fjölda krabbameina hjá mönnum. Everolimus binst innanfrumupróteininu FKBP-12, og myndar fléttu sem hamlar verkun mTORC1 (mTOR complex-1). Hömlun á mTORC1 boðefnaferlinum hefur áhrif á þýðingu (translation) og myndun próteina, með því að draga úr virkni S6K1 (S6 ribosomal protein kinase) og 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-binding protein) sem stjórna próteinum sem taka þátt í frumuhringnum, myndun æða og sykuroffi. Everolimus getur dregið úr þéttni æðapelsvaxtarþáttar (VEGF). Hjá sjúklingum með hnjóskahersli eykur meðferð með everolimus þéttni VEGF-A og dregur úr þéttni VEGF-D. Everolimus er öflugur hemill á vöxt og fjölgun æxlisfrumna, innanþekjufrumna, trefjakímfrumna og sléttra vöðvafrumna sem tilheyra blóðæðum og sýnt hefur verið fram á að það dregur úr sykuroffi í fóstum æxlum *in vitro* og *in vivo*.

Tveir helstu stjórnendur merkja frá mTORC1 eru tuberín-sclerósis fléttur 1 og 2 (TSC1, TSC2) sem bæla krabbameinsgen. Tap á annaðhvort TSC1 eða TSC2 leiðir til aukins magns af rheb-GTP, sem er GTPasi sem tilheyrir ras fjölskyldunni, sem milliverkar við mTORC1 fléttuna til að virkja hana. Virkjun mTORC1 leiðir til keðjuverkunar „downstream“ kínasa merkjagjafar, þar með talið virkjunar S6 kínasa. Þegar um er að ræða hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex syndrome), valda stökkbreytingar á TSC1 eða TSC2 genunum sem gera þau óvirk, myndun vaxtarvilluæxla (hamartoma) í öllum líkamanum.

Verkun og öryggi

Æðavöðvafituæxli í nýrum í tengslum við hnjóskahersli

EXIST-2 (rannsókn CRAD001M2302), sem var slembuð, III. stigs samanburðarrannsókn var gerð til að meta öryggi og verkun Votubia hjá sjúklingum með hnjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum. Til þátttöku í rannsókninni þurfti að vera til staðar að minnsta kosti eitt æðavöðvafituæxli með lengsta þvermál ≥ 3 cm samkvæmt tölvusneiðmynd/segulómun (samkvæmt mati á geislagreiningarrannsókn á viðkomandi rannsóknarsetri).

Aðalendapunktur verkunar var svörunarhlutfall æðavöðvafituæxlis samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt. Greiningin var lagskipt eftir því hvort notuð voru ensímhvetjandi flogaveikilyf þegar slembiröðunin var gerð (já/nei).

Aðrir lykilendapunktur voru tími fram að sjúkdómsversnun æðavöðvafituæxla og hlutfall svörunar m.t.t. sára á húð.

Alls var 118 sjúklingum slembiraðað, 79 fengu Votubia 10 mg á sólarhring og 39 fengu lyfleysu. Miðgildi aldurs var 31 ár (á bilinu: 18 til 61 ár; 46,6% voru <30 ára þegar þeir voru skráðir í rannsóknina), 33,9% voru karlar og 89,0% voru af hvíta kynstofninum. Af þeim sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina voru 83,1% með æðavöðvafituæxli ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78,0% voru með æðavöðvafituæxli báðum megin og 39,0% höfðu áður gengist undir aðgerð til að stífla nýrnaslagæð/brottnám nýra; 96,6% voru með sár á húð í upphafi rannsóknar og 44,1% voru með mark (target) SEGA (að minnsta kosti eitt SEGA ≥ 1 cm þar sem þvermálið var lengst).

Niðurstöðurnar sýndu að aðalmarkmiðið sem varðaði bestu heildarsvörun við æðavöðvafituæxli náðist og var besta heildarsvörunarhlutfallið 41,8% (95% CI: 30,8; 53,4) hjá þeim sem fengu Votubia samanborið við 0% (95% CI: 0,0; 9,0) hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$) (tafla 4).

Sjúklingum sem fengu í upphafi meðferð með lyfleysu var leyft að skipta yfir á everolimus þegar æðavöðvafituæxli versnaði og þegar viðurkennt var að meðferð með everolimus var betri en meðferð með lyfleysu. Þegar lokagreining var gerð (4 árum eftir að síðasta sjúklingnum var slembiraðað) var miðgildi útsetningartíma fyrir everolimus 204,1 vikur (á bilinu 2 til 278). Besta heildarsvörunarhlutfall æðavöðvafituæxlisins hafði aukist í 58,0% (95% CI: 48,3; 67,3) með hlutfall stöðugs sjúkdóms 30,4% (tafla 4).

Ekki var greint frá nýrnabrottnámi í tengslum við æðavöðvafituæxli hjá sjúklingum á meðferð með everolimus meðan á rannsókninni stóð og einungis var greint frá einu tilviki aðgerðar til að stífla nýrnaslagæð.

Tafla 4 **EXIST-2 - Svörun við æðavöðvafituæxlum**

	Aðalgreining ³			Loka- greining ⁴
	Votubia n=79	Lyfleysa n=39	p-gildi	Votubia n=112
Aðalgreining				
Svörunarhlutfall við æðavöðvafituæxli^{1,2} – %	41,8	0	<0,0001	58,0
95% CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Besta heildarsvörun við æðavöðvafituæxli – %				
Svörun	41,8	0		58,0
Stöðugur sjúkdómur	40,5	79,5		30,4
Sjúkdómsversnun	1,3	5,1		0,9
Ekki hægt að meta	16,5	15,4		10,7
¹	Samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt			
²	Svörun við æðavöðvafituæxlum var staðfest með endurteknu skanni. Svörun var skilgreind sem: $\geq 50\%$ minnkun á samantölum rúmmáli æðavöðvafituæxla miðað við upphafsgildi, ásamt því að ekki væru til staðar ný æðavöðvafituæxli $\geq 1,0$ cm þar sem þvermálið var lengst, ásamt því að engin aukning væri á rúmmáli nýrna $>20\%$ miðað við lágsgildi, ásamt því að engar blæðingar tengdar ≥ 2 . stigs æðavöðvafituæxli væru til staðar.			
³	Aðalgreining fyrir tvíblint tímabil			
⁴	Lokagreiningin tók einnig til sjúklinga sem skiptu yfir úr lyfleysuhópnum; miðgildi útsetningartíma fyrir everolimus var 204,1 vikur			

Samræmi var milli allra undirhópanna sem metnir voru hvað varðar áhrif meðferðar á svörunarhlutfall við æðavöðvafituæxli (þ.e. þeir sem notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf samanborið við þá sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, kyn, aldur og kynþáttur) í aðalgreiningunni á verkun.

Í lokagreiningunni hafði rúmmál æðavöðvafituæxlis minnkað meira með lengri meðferð með Votubia. Í viku 12, 96 og 192 kom fram $\geq 30\%$ minnkun á rúmmáli hjá 75,0%, 80,6% og 85,2% sjúklinga sem fengu meðferð, tilgreint í sömu röð. Á svipaðan hátt, á sömu tímupunktum kom fram $\geq 50\%$ minnkun á rúmmáli hjá 44,2%, 63,3% og 68,9% sjúklinga sem fengu meðferð, tilgreint í sömu röð.

Miðgildi tíma fram að sjúkdómsversnun æðavöðvafituæxla var 11,4 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu og náðist ekki hjá hópnum sem fékk everolimus (HR 0,08; 95% CI: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Sjúkdómsversnun kom fram hjá 3,8% sjúklinga í hópnum sem fékk everolimus samanborið við 20,5% í hópnum sem fékk lyfleysu. Áætlað hlutfall án sjúkdómsversnunar eftir 6 mánuði var 98,4% hjá þeim sem fengu everolimus og 83,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Þegar lokagreiningin fór fram hafði miðgildi tíma fram að sjúkdómsversnun æðavöðvafituæxla ekki náðst. Sjúkdómsversnun æðavöðvafituæxla kom fram hjá 14,3% sjúklinga. Áætlað hlutfall án sjúkdómsversnunar æðavöðvafituæxla eftir 24 mánuði var 91,6% og eftir 48 mánuði 83,1%.

Þegar aðalgreiningin fór fram var svörunarhlutfall við sárum á húð 26,0% (95% CI: 16,6; 37,2) fyrir þá sem fengu Votubia og 0% (95% CI: 0,0; 9,5) hjá þeim sem fengu lyfleysu ($p = 0,0002$). Þegar lokagreiningin fór fram hafði svörunarhlutfallið við sárum á húð aukist í 68,2% (95% CI: 58,5; 76,9), þar sem einn sjúklingur hafði greint frá staðfestri fullkominni klínískri svörun sára á húð og enginn sjúklingur hafði greint frá sjúkdómsversnun sem bestu svörun.

Í könnunargreiningu hjá sjúklingum með hnjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli sem einnig voru með SEGA, var svörunarhlutfall við SEGA (hlutfall sjúklinga með $\geq 50\%$ minnkun frá upphafsgildi á rúmmáli markmeinsenda þegar sjúkdómsversnun var ekki til staðar) 10,3% hjá þeim sem fengu everolimus í aðalgreiningunni (samanborið við enga svörun sem greint var frá hjá sjúklingunum 13 sem voru með SEGA meinsemd við upphaf og slembiraðað var á lyfleysu) og jókst í 48,0% í lokagreiningunni.

Eftirfylgnigreining (post-hoc) á undirhópum EXIST-2 (rannsókn CRAD001M2302) sem gerð var á sama tíma og aðalgreiningin sýndi að svörunarhlutfall við æðavöðvafituæxli minnkar niður fyrir 5 ng/ml mörkin (tafla 5).

Tafla 5 EXIST-2 – Svörunarhlutfall æðavöðvafituæxlis eftir tímajöfnuðum C_{min} flokki, í aðalgreiningunni

Tímajafnaður C_{min} flokkur	Fjöldi sjúklinga	Svörunarhlutfall	95% öryggismörk
≤5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
>5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Mismunur ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Mismunurinn er „≤5 ng/ml” mínus „>5 ng/ml”

SEGA í tengslum við hnjóskahersli

III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með SEGA

EXIST-1 (rannsókn CRAD001M2301), sem var slembuð, tvíblind, fjölsetra III. stigs rannsókn, þar sem Votubia var borið saman við lyfleysu, var gerð hjá sjúklingum með SEGA, óháð aldri.

Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1, þannig að þeir fengu annaðhvort Votubia eða lyfleysu í sömu mynd. Til að uppfylla skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni þurfti að vera til staðar að minnsta kosti ein SEGA meinsemd með lengsta þvermál $\geq 1,0$ cm, samkvæmt segulómun (samkvæmt mati á geislagreiningarrannsókn á viðkomandi rannsóknarsetri). Til að uppfylla skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni þurfti auk þess að vera til staðar staðfestur vöxtur SEGA samkvæmt raðbundnum myndgreiningarrannsóknnum, tilvist nýrra SEGA meinsemda með lengsta þvermál ≥ 1 cm, eða nýtilkomið eða versnandi vatnshöfuð (hydrocephalus).

Aðalendapunktur verkunar var svörunarhlutfall SEGA samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt. Greiningin var lagskipt eftir því hvort notuð voru ensímhvetjandi flogaveikilyf þegar slembiröðunin fór fram (já/nei).

Lykilaukaendapunktur voru, samkvæmt stigskiptri rannsóknarröð (hierarchical order of testing) raunbreyting á heildartíðni floga á hverju 24 klst. heilalínuriti, frá upphafi fram að 24. viku, tími fram að versnun SEGA og hlutfall svörunar m.t.t. sára á húð.

Alls var 117 sjúklingum slembiraðað, 78 fengu Votubia og 39 fengu lyfleysu. Almennt var gott jafnvægi milli meðferðarhópanna tveggja með tilliti til lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna í upphafi og sögu um fyrri meðferðir við SEGA. Í heildarþýðinu voru 57,3% sjúklinganna karlar og 93,2% af hvíta kynstofninum. Miðgildi aldurs heildarþýðisins var 9,5 ár (aldursbilið í Votubia-hópnum var: 1,0 til 23,9; aldursbilið í lyfleysuhópnum var: 0,8 til 26,6), 69,2% sjúklinganna voru á aldrinum 3 til <18 ára og 17,1% voru <3 ára þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni.

Af þeim sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina voru 79,5% með SEGA báðum megin (bilateral), 42,7% voru með ≥ 2 SEGA markmeinsemdir (target lesions), 25,6% voru með vaxtarbælingu (inferior growth), 9,4% voru með vísbendingar um djúpa íferð í starfsvef (deep parenchymal invasion), hjá 6,8% var vísbending um vatnshöfuð samkvæmt röntgenmynd og 6,8% höfðu áður gengist undir skurðaðgerð í tengslum við SEGA. 94,0% voru með sár á húð í upphafi rannsóknar og 37,6% voru með mark (target) æðavöðvafituæxlismeinsemdir í nýrum (að minnsta kosti eitt æðavöðvafituæxli ≥ 1 cm þar sem þvermálið var lengst).

Miðgildi blindaðs meðferðartíma í rannsókninni var 9,6 mánuðir (á bilinu: 5,5 til 18,1) hjá sjúklingum sem fengu Votubia og 8,3 mánuðir (á bilinu: 3,2 til 18,3) hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Niðurstöður sýndu að Votubia hafði yfirburði yfir lyfleysu með tilliti til aðalendapunktsins, bestu heildarsvörunar SEGA ($p < 0,0001$). Svörunarhlutfall var 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) í hópnum sem fékk Votubia samanborið við 0% (95% CI: 0,0; 9,0) í lyfleysuhópnum (tafla 6). Auk þess minnkaði rúmmál heilahólfa hjá öllum 8 sjúklingunum sem fengu Votubia og sem voru með vísbendingu um vatnshöfuð, samkvæmt röntgenmynd í upphafi.

Sjúklingar sem upphaflega fengu lyfleysu fengu að skipta yfir í everolimus þegar SEGA tók að versna og þegar komið hafði í ljós að meðferð með everolimus hafði yfirburði yfir lyfleysu. Öllum sjúklingum sem fengu a.m.k. einn skammt af everolimus var fylgt eftir þar til notkun lyfsins var hætt eða þar til rannsókn var lokið. Í lokagreiningunni var miðgildi útsetningartíma 204,9 vikur (á bilinu: 8,1 til 253,7). Besta heildarsvörunartíðni SEGA hafði aukist í 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0) í lokagreiningunni.

Enginn sjúklingur þurfti á skurðaðgerð að halda vegna SEGA meðan á rannsókninni stóð.

Tafla 6 **EXIST-1 – SEGA svörun**

	Aðalgreining ³			Lokagreining ⁴
	Votubia N=78	Lyfleysa N=39	p-gildi	Votubia N=111
Svörunarhlutfall SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Besta heildarsvörun SEGA - (%)				
Svörun	34,6	0		57,7
Stöðugur sjúkdómur	62,8	92,3		39,6
Sjúkdómsversnun	0	7,7		0
Ekki hægt að meta	2,6	0		2,7

¹ samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt

² Svörun SEGA var staðfest með endurteknu skanni. Svörun var skilgreind sem : $\geq 50\%$ minnkun á samanlögðu rúmmáli SEGA miðað við upphafsgildi, ásamt engri ótvíræðri versnun á SEGA meinsemdum sem ekki voru markmeinsendir (non-target lesions), ásamt því að ekki væru til staðar ný SEGA ≥ 1 cm þar sem þvermálið var lengst, ásamt því að ekki væri til staðar nýtilkomið eða versnandi vatnshöfuð

³ Aðalgreining fyrir tvíblint tímabil

⁴ Lokagreining tekur til sjúklinga sem skiptu yfir úr lyfleysuhópnum; miðgildi útsetningartíma fyrir everolimus er 204,9 vikur

Samræmi var í verkun meðferðar milli allra undirhópanna sem metnir voru (þ.e. þeir sem notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf samanborið við þá sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, kyn og aldur) í aðalgreiningunni.

Á tvíblinda tímabilinu var minnkað rúmmál SEGA augljóst á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar með Votubia: 29,7% (22/74) sjúklinga voru með $\geq 50\%$ minnkun á rúmmáli og 73,0% (54/74) voru með $\geq 30\%$ minnkun á rúmmáli. Viðvarandi minnkun var greinileg á 24. viku, 41,9% (31/74) sjúklinga voru með $\geq 50\%$ minnkun og 78,4% (58/74) sjúklinga með $\geq 30\%$ minnkun á rúmmáli SEGA.

Hjá þeim sem fengu everolimus (N=111) í rannsókninni þ. á m. sjúklingar sem skiptu yfir úr lyfleysuhópnum var æxlissvörun sem hófst strax eftir 12 vikna meðferð með everolimus viðvarandi við síðari tímápunkta. A.m.k. 50% minnkun á SEGA rúmmáli var hjá 45,9% (45/98) sjúklinga eftir 96 vikna meðferð með everolimus og hjá 62,1% (41/66) sjúklinga eftir 192 vikna meðferð. Einnig varð a.m.k. 30% minnkun á SEGA rúmmáli hjá 71,4% (70/98) sjúklinga eftir 96 vikna meðferð með everolimus og hjá 77,3% (51/66) sjúklinga eftir 192 vikna meðferð.

Greining á fyrsta lykilaukaendapunkti, breytingu á tíðni krampa, var ekki afgerandi, því var ekki hægt að fullyrða formlega að niðurstöður varðandi tvo síðari aukaendapunkta (tíma fram að sjúkdómsversnun SEGA og svörunarhlutfall sára á húð) væru tölfræðilega marktækar þrátt fyrir að jákvæðar niðurstöður kæmu fram varðandi þá.

Miðgildi tíma fram að versnun SEGA, samkvæmt geislafræðilegu endurmati, sem fór fram miðlægt, náðist í hvorugum meðferðarhópnum. Sjúkdómsversnun kom einungis fram hjá hópnum sem fékk lyfleysu (15,4%; $p=0,0002$). Áætluð tíðni þess að ekki hafði orðið sjúkdómsversnun eftir 6 mánuði var 100% hjá þeim sem fengu Votubia og 85,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Langtímaeftirfylgni hjá sjúklingum sem fengu everolimus eftir slembiröðun og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun og skiptu svo yfir í everolimus sýndi fram á varanlega svörun.

Þegar aðalgreiningin var gerð með Votubia kom fram klínískt marktæk bæting á svörun sára í húð ($p=0,0004$) þar sem svörunarhlutfallið var 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) hjá þeim sem fengu Votubia og 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í lokagreiningunni jókst svörun við húðmeinsendum í 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

II. stigs rannsókn hjá sjúklingum með SEGA

Gerð var framvirk, opin II stigs rannsókn með stökum armi (rannsókn CRAD001C2485) til að meta öryggi og verkun Votubia hjá sjúklingum með SEGA. Staðfestur vöxtur SEGA samkvæmt raðbundnum myndgreiningarrannsóknum var skilyrði fyrir þátttöku.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á rúmmáli SEGA á 6 mánaða grundvallarmeðferðartímabili, samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt. Að loknu grundvallarmeðferðartímabilinu gátu sjúklingarnir tekið þátt í framhaldshluta rannsóknarinnar, þar sem rúmmál SEGA var mælt á 6 mánaða fresti.

Samtals fengu 28 sjúklingar meðferð með Votubia. Miðgildi aldurs var 11 ár (á bilinu 3 til 34), 61% karlmenn, 86% af hvíta kynstofninum. Þrettán sjúklingar (46%) voru með afleidd (secondary) minni SEGA, þar af 12 í gagnstæðu heilahólfi.

Rúmmál frum (primary) SEGA hafði minnkað á 6. mánuði miðað við upphafsgildi ($p<0,001$ [sjá töflu 7]). Ekki komu fram nýjar meinsemdir hjá neinum sjúklingi, versnun vatnshöfuðs (hydrocephalus) eða aukinn innankúpuþrýstingur og enginn þurfti á skurðaðgerð eða annarri meðferð við SEGA að halda.

Tafla 7 Breyting á rúmmáli frum SEGA yfir tíma

Rúmmál SEGA (cm ³)	Óháð endurmat sem fór fram miðlægt						
	Upphafsgildi n=28	6 mánuðir n=27	12 mánuðir n=26	24 mánuðir n=24	36 mánuðir n=23	48 mánuðir n=24	60 mánuðir n=23
Rúmmál frumæxlis							
Meðaltal (staðalfrávik)	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)
Miðgildi	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Bil	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
Minnkun frá upphafsgildi							
Meðaltal (staðalfrávik)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Miðgildi		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Bil		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Minnkun frá upphafsgildi í prósentum, 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)
Engin breyting		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Aukning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Áreiðanleiki og samkvæmni aðalgreiningar var studd með niðurstöðum varðandi:

- breytingu á rúmmáli frum (primary) SEGA samkvæmt mati rannsóknarlæknis á rannsóknarsetri ($p < 0,001$), hjá 75,0% sjúklinganna minnkaði rúmmálið um $\geq 30\%$ og hjá 39,3% þeirra um $\geq 50\%$
- breytingu á heildarrúmmáli SEGA samkvæmt óháðu endurmati sem fór fram miðlægt ($p < 0,001$) eða samkvæmt mati rannsóknarlæknis á rannsóknarsetri ($p < 0,001$).

Einn sjúklingur náði fyrirfram skilgreindu viðmiði fyrir meðferðarárangri ($>75\%$ minnkun SEGA rúmmáls) og var tímabundið tekinn af rannsóknarlyfinu. Hins vegar var augljóst að SEGA var byrjað að vaxa á ný við næsta mat sem var eftir 4,5 mánuði og meðferðin var þá hafin á ný.

Langtímaeftirfylgni í að miðgildi 67,8 mánuði (á bilinu: 4,7 til 83,2) sýndi viðvarandi verkun.

Aðrar rannsóknir

Munnbólga er algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið fyrir sjúklinga á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.4 og 4.8). Í rannsókn með stökum armi, eftir markaðssetningu, hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein (N=92), var staðbundin meðferð með dexamethasoni 0,5 mg/5 ml mixtúru án alkóhóls, gefin sjúklingum sem munnskol (4 sinnum á dag fyrstu 8 vikur meðferðar) við upphaf meðferðar með Afinitor (everolimus, 10 mg/sólarhring) ásamt exemestani (25 mg/sólarhring) til að minnka tíðni og alvarleika munnbólgu. Tíðni munnbólgu af ≥ 2 stigi eftir 8 vikur var 2,4% (n=2/85 sjúklingum sem hægt var að meta) sem er lægri en greint hefur verið frá áður. Tíðni munnbólgu af 1. stigi var 18,8% (n=16/85) og engin tilvik munnbólgu af 3. eða 4. stigi voru tilkynnt. Heildaröryggisupplýsingar í þessari rannsókn voru í samræmi við það sem staðfest er fyrir everolimus í krabbameinsmeðferð og meðferð við hnjóskahersli að undantekinni tíðni hvítsveppasýkingar í munni sem var örlítið aukin og var tilkynnt um hjá 2,2% (n=2/92) sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Votubia hjá öllum undirhópum barna við æðavöðvafituæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Votubia hjá einum eða fleiri undirhópum barna við þrálátum flogum samhliða hnjóskahersli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, er miðgildi tíma að hámarksþéttni (C_{max}) everolimus 1 klst., eftir daglega gjöf 5 mg og 10 mg af everolimus á fastandi maga eða með léttum fitusnauðum mat. Hámarksþéttni er skammtaháð milli 5 og 10 mg. Everolimus er hvarfefni og í meðallagi öflugur hemill á PgP.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum einstaklingum drógu fituríkar máltíðir úr almennri útsetningu fyrir 10 mg töflum af Votubia (samkvæmt mælingum á AUC) um 22% og úr hámarksblóðþéttni C_{max} um 54%. Fitusnauðar máltíðir lækkuðu AUC gildi um 32% og C_{max} um 42%.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem tóku stakan 9 mg skammt (3 x 3 mg) af Votubia dreifitöflum í dreifu lækkuðu fituríkar máltíðir AUC um 11,7% og hámarksblóðþéttni C_{max} um 59,8%. Fitusnauðar máltíðir lækkuðu AUC gildi um 29,5% og C_{max} um 50,2%.

Matur hafði hins vegar engin greinileg áhrif á sambandið milli þéttni og tíma, eftir frásög, 24 klst. eftir skammt af hvoru lyfjaforminu fyrir sig.

Afstætt aðgengi/jafngildi

Í rannsókn á afstæðu aðgengi var AUC_{0-inf} fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur, þegar þær voru gefnar sem dreifa í vatni, jafngilt og fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur, þegar þær voru gefnar á óbreyttu formi (intact), og C_{max} fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur í dreifu var 72% af 5 x 1 mg everolimus töflum á óbreyttu formi.

Í jafngildisrannsókn var AUC_{0-inf} fyrir 5 mg dreifitöflur, þegar þær voru gefnar sem dreifa í vatni, jafngilt og fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur á óbreyttu formi, og C_{max} fyrir 5 mg dreifitöflur í dreifu var 64% af 5 x 1 mg everolimus töflum á óbreyttu formi.

Dreifing

Blóð/plasma hlutfall everolimus, sem er þéttniháð á bilinu 5 til 5.000 ng/ml, er 17% til 73%. Um það bil 20% af þéttni everolimus í heilblóði takmarkast við plasma hjá krabbameinssjúklingum sem fá 10 mg af Votubia á sólarhring. Próteinbinding í plasma er um það bil 74% bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, var miðlægt dreifingarrúmmál (V_d) 191 l og hliðlægt dreifingarrúmmál (V_d) 517 l.

Forklínískar rannsóknir á rottum benda til þess að:

- upptaka everolimus í heila sé hröð og í kjölfarið hægt útflæði
- geislavirk umbrotsefni [3H]everolimus fari ekki marktækt yfir blóð-heilaþröskuld
- magn everolimus sem berist í heila sé skammtaháð, sem er í samræmi við kenninguna um mettun útflæðisdæluunar í þekjuvefsfrumum háráða í heila
- samhliða notkun PgP-hemilsins ciclosporins, auki útsetningu fyrir everolimus í heilaberki, sem er í samræmi við hömlun á PgP við blóð-heilaþröskuld.

Engar klínískar upplýsingar er til um dreifingu everolimus í mannsheilanum. Forklínískar rannsóknir á rottum sýndu dreifingu í heilann eftir gjöf bæði í bláæð og til inntöku.

Umbrot

Everolimus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og PgP. Eftir inntöku er everolimus aðalefnið í blóði. Sex meginumbrotsefni everolimus hafa greinst í blóði hjá mönnum, þ. á m. þrjú mónóhýdroxýleruð umbrotsefni, tvö efni þar sem hringurinn hefur opnast með vatnsrofi og fosfatidýlkólíntengt everolimus. Þessi umbrotsefni greindust einnig hjá dýrum í rannsóknum á eiturverkunum og sýndu um það bil 100 falt minni virkni en everolimus. Því er everolimus talið standa fyrir meirihluta lyfjafraðilegrar heildarvirkni.

Brotthvarf

CL/F everolimus eftir 10 mg daglegan skammt, hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, var að meðaltali 24,5 l/klst. Helmingunartími brotthvarfs everolimus var að meðaltali um það bil 30 klukkustundir.

Engar sértækar rannsóknir á útskilnaði hafa verið gerðar hjá krabbameinssjúklingum, hins vegar eru fyrirliggjandi upplýsingar úr rannsóknum hjá sjúklingum sem gengist hafa undir líffæraígræðslu. Eftir gjöf staks skammts af geislamerktu everolimus samhliða ciclosporini, komu 80% af geislavirkninni fram í saur, en 5% í þvagi. Upprunalega lyfið greindist hvorki í þvagi né saur.

Lyfjahvörf við jafnvægi

Eftir að sjúklingar með langt genginn æxlisvöxt fengu everolimus, var $AUC_{0-\tau}$ við jafnvægi skammtaháð þegar daglegur skammtur var á bilinu 5 til 10 mg. Jafnvægi náðist innan 2^o vikna. Hámarksþéttni (C_{max}) er skammtaháð á bilinu 5-10 mg. t_{max} á sér stað 1 til 2 klst. eftir gjöf skammtsins. Marktæk fylgni var á milli $AUC_{0-\tau}$ og lægstu þéttni fyrir skammtagjöf við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lagt var mat á öryggi, þolanleika og lyfjahvörf Votubia í tveimur rannsóknum á stökum skammti af Votubia töflum hjá 8 og 34 fullorðnum einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í fyrri rannsókninni var meðaltal AUC fyrir everolimus hjá 8 einstaklingum með í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) tvöfalt hærra en hjá 8 einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í seinni rannsókninni hjá 34 einstaklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við eðlilega einstaklinga, var 1,6 föld aukning á útsetningu (þ.e. AUC_{0-inf}) hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh A) skerta lifrarstarfsemi, 3,3 föld aukning hjá einstaklingum með í meðallagi mikið (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi og 3,6 föld aukning hjá einstaklingum með verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi.

Eftirlíkingar af lyfjahvörfum eftir endurtekna skammta styðja skammtaráðleggingar, sem byggjast á stöðu Child-Pugh, hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Á grundvelli niðurstaðna rannsóknanna tveggja er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá hópi 170 sjúklinga með langt genginn æxlisvöxt, greindust engin marktæk áhrif kreatínínúthreinsunar (25-178 ml/mín.) á CL/F fyrir everolimus. Skert nýrnastarfsemi eftir líffæraígræðslu (kreatínínúthreinsun á bilinu 11-107 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf everolimus hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir líffæraígræðslu.

Börn

Hjá sjúklingum með SEGA, var C_{min} fyrir everolimus um það bil í réttu hlutfalli við skammtinn á skammtabilinu frá 1,35 mg/m² til 14,4 mg/m².

Hjá sjúklingum með SEGA voru C_{min} gildin fyrir rúmfræðilegt meðaltal (geometric mean) stöðluð yfir í mg/m² skammt hjá sjúklingum <10 ára og 10-18 ára 54% og 40%, talið í sömu röð, lægri en gildin sem komu fram hjá fullorðnum (>18 ára), sem bendir til þess að úthreinsun everolimus sé meiri hjá yngri sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum <3 ára (n=13) benda til þess að úthreinsun aðlöguð fyrir líkamsyfirborð (BSA-normalised clearance) sé um það bil tvöfalt meiri hjá sjúklingum með lítið líkamsyfirborð (líkamsyfirborðið er 0,556 m²) en hjá fullorðnum. Því er gert ráð fyrir því að jafnvægi náist fyrr hjá sjúklingum <3 ára (sjá kafla 4.2 varðandi skammtaráðleggingar).

Lyfjahlvörf everolimus hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum yngri en 1 árs. Þó hefur verið tilkynnt um að virkni CYP3A4 minnki við fæðingu og aukist á fyrsta aldursári, sem gæti haft áhrif á úthreinsun hjá þeim sjúklingahópi.

Greining á lyfjahlvörfum hjá þýði hjá 111 sjúklingum með SEGA á aldrinum frá 1,0 til 27,4 ára (meðtaldir 18 sjúklingar á aldrinum 1 árs til yngri en 3 ára með líkamsyfirborð 0,42 m² til 0,74 m²) sýndi að úthreinsun aðlöguð fyrir líkamsyfirborð (BSA-normalised clearance) er almennt meiri hjá yngri sjúklingum. Eftirlíking af lyfjahlvörfum hjá þýði sýndi að nauðsynlegt væri að gefa upphafsskammtinn 7 mg/m² til að ná C_{min} innan bilsins 5 til 15 ng/ml hjá sjúklingum yngri en 3 ára. Því er stærri upphafsskammtur, 7 mg/m², ráðlagður hjá sjúklingum með SEGA á aldrinum 1 árs til yngri en 3 ára (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Í mati á lyfjahlvörfum hjá hópi krabbameinssjúklinga greindust engin marktæk áhrif aldurs (27-85 ára) á úthreinsun everolimus eftir inntöku.

Kynþáttur

Úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F)) er svipuð hjá japönskum krabbameinssjúklingum og krabbameinssjúklingum af hvíta kynstofninum, með svipaða lifrarstarfsemi. Samkvæmt greiningu á lyfjahlvörfum hópa er úthreinsun eftir inntöku (CL/F) að meðaltali 20% meiri hjá svörtum sjúklingum sem gengist hafa undir lifrarígræðslu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lagt var mat á öryggi everolimus í forklínískum rannsóknum á músum, rottum, smásvínum, öpum og kanínum. Helstu marklíffærin voru kynfæri karlkyns og kvenkyns dýra (hrörnun í eistnaþíplum, minnkað sæðisinnihald í eistnalyppum og hrörnun legs) hjá mörgum tegundum; lungu (fjölgun áttfrumna í lungnablöðrum) hjá rottum og músum; bris (losun smákorna (degranulation) hjá öpum og blöðrumyndun (vacuolation) í umfrymi útkirtilfrumna hjá smásvínunum og hrörnun eyjafrumna hjá öpum) og augu (lenticular anterior suture line opacities) hjá rottum eingöngu. Minniháttar breytingar sáust í nýrum hjá rottum (aukning á aldurstengdu lipofuscini í pípluþekju, aukning á blöðrunýrum (hydronephrosis)) og músum (versnun undirliggjandi skemmda). Ekkert kom fram sem benti til eiturverkana á nýru hjá öpum eða smásvínunum.

Everolimus virtist sjálfkrafa valda versnun á undirliggjandi sjúkdómum (langvinnri hjartavöðvabólgu hjá rottum, coxsackie veirusýkingu í plasma og hjarta hjá öpum, hnýslasótt (coccidian infestation) í meltingarvegi smásvína, áhrifum á húð hjá músum og öpum). Þessar niðurstöður sáust yfirleitt við almenna (systemic) þéttni sem var innan ráðlagðrar þéttni eða yfir henni, nema hjá rottum þar sem þær sáust við þéttni undir ráðlagðri þéttni vegna mikillar dreifingar í vefi.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karlkyns rottum, varð formgerð eistna fyrir áhrifum af 0,5 mg/kg og stærri skömmtum, minnkun varð á hreyfigetu sáðfrumna, sáðfrumum fækkaði og testósteróngildi í plasma voru lækkuð við 5 mg/kg, sem er innan ráðlagðrar þéttni og sem dregur úr frjósemi hjá karlkyns rottum. Niðurstöður bentu til þess að um afturkræfar breytingar gæti verið að ræða.

Í æxlunarránsóknum á rottum komu ekki fram áhrif á frjósemi hjá kvenkyns rottum. Hins vegar leiddi inntaka $\geq 0,1$ mg/kg skammts af everolimus hjá kvenkyns rottum (u.þ.b 4% af $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$ hjá sjúklingum sem fá 10 mg skammt daglega) til aukinnar tíðni missis fyrir hreiðrun.

Everolimus fór yfir fylgju og hafði eiturverkanir á fóstur. Hjá rottum hafði everolimus eiturverkanir á fósturvísu/fóstur við almenna útsetningu sem var minni en af meðferðarskömmtum. Þetta lýsti sér með fósturlátum og minnkuðum fósturþunga. Tíðni frávíka og vanskapana á beinagrind (t.d. skarð í bringubeini) var aukin við 0,3 til 0,9 mg/kg. Hjá kanínun komu eiturverkanir á fósturvísu fram með aukningu á síðbúinni fósturvisnun (resorption).

Í ránsóknum á eiturverkunum hjá ungum rottum, tóku almennar (systemic) eiturverkanir til minnkaðrar þyngdaraukningar, minnkaðrar neyslu fæðu og seinkun sumra þroskamerkja, þar sem bati náðist að fullu eða að einhverju leyti, eftir að skömmun var hætt. Burtséð frá hugsanlegri undantekningu sem var áhrif á augastein sem var bundin við rottur (þar sem ung dýr virtust vera næmari) virðist sem enginn marktækur munur sé á næmni ungra dýra fyrir aukaverkunum everolimus samanborið við fullorðin dýr. Ránsóknir á eiturverkunum hjá ungum öpum sýndi engar mikilvægar eiturverkanir.

Ránsóknir á eiturverkunum á erfðafni sem tóku til mikilvægra endapunkta varðandi eiturverkanir á erfðafni sýndu ekkert sem benti til sundrunaráhrifa eða stökkbreytingaáhrifa. Gjöf everolimus í allt að 2 ár benti ekki til neinna krabbameinsvaldandi áhrifa hjá músun og rottum af allt að stærstu skömmtum, sem samsvarar 4,3 faldri og 0,2 faldri áætlaðri klínískri útsetningu hjá hvorri dýrategund fyrir sig.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Bútýltengt hýdroxýtólúen (E321)
Magnesíumsterat
Laktósaeinhýdrat
Hýprómellósi
Krospóvídón af tegund A
Vatnsfrír laktósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/pólýamíð/ál/PVC rifgötuð stakskammtaþynna sem inniheldur 10 x 1 töflu.

Votubia 2,5 mg töflur

Pakkningar innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 töflu.

Votubia 5 mg töflur

Pakkningar innihalda 30 x 1 eða 100 x 1 töflu.

Votubia 10 mg töflur

Pakkningar innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki er vitað hversu mikið magn af everolimus frásogast um húð. Því er umönnunaraðilum ráðlagt að forðast snertingu við dreifuna. Þvo skal hendur vandlega fyrir og eftir að dreifan hefur verið útbúin.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Votubia 2,5 mg töflur

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg töflur

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg töflur

EU/1/11/710/006-008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 02. september 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

1. HEITI LYFS

Votubia 1 mg dreifitöflur
Votubia 2 mg dreifitöflur
Votubia 3 mg dreifitöflur
Votubia 5 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Votubia 1 mg dreifitöflur

Hver dreifitafla inniheldur 1 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver dreifitafla inniheldur 0,98 mg af mjólkursykri (laktósa).

Votubia 2 mg dreifitöflur

Hver dreifitafla inniheldur 2 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver dreifitafla inniheldur 1,96 mg af mjólkursykri (laktósa).

Votubia 3 mg dreifitöflur

Hver dreifitafla inniheldur 3 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver dreifitafla inniheldur 2,94 mg af mjólkursykri (laktósa).

Votubia 5 mg dreifitöflur

Hver dreifitafla inniheldur 5 mg everolimus.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver dreifitafla inniheldur 4,90 mg af mjólkursykri (laktósa).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla.

Votubia 1 mg dreifitöflur

Hvítar eða fölgulleitar, kringlóttar, flatar töflur, um það bil 7,1 mm að þvermáli, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „D1“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn.

Votubia 2 mg dreifitöflur

Hvítar eða fölgulleitar, kringlóttar, flatar töflur, um það bil 9,1 mm að þvermáli, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „D2“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn.

Votubia 3 mg dreifitöflur

Hvítar eða fölgulleitar, kringlóttar, flatar töflur, um það bil 10,1 mm að þvermáli, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „D3“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 5 mg dreifitöflur

Hvítar eða fölgulleitar, kringlóttar, flatar töflur, um það bil 12,1 mm að þvermáli, með sniðbrún, án deiliskoru, auðkenndar með „D5“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Þrálát flog í tengslum við hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex)

Votubia er ætlað sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum 2 ára og eldri þegar þrálát hlutaflog (partial-onset), með eða án síðkominna alfloga (secondary generalisation), tengjast hnjóskahersli.

Undirþelju margfrumna taugakímsæxli (subependymal giant cell astrocytoma) [SEGA] í tengslum við hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex)

Votubia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli, sem þurfa á meðferð að halda en geta ekki gengist undir skurðaðgerð.

Grundvöllur fyrir ábendingunni byggist á greiningu á breytingu á rúmmáli SEGA. Ekki hefur verið sýnt fram á frekari klínískan ávinning, svo sem minnkun sjúkdómstengdra einkenna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með hnjóskahersli og eftirliti með lyfjameðferð skal hefja meðferð með *Votubia*.

Skammtar

Nauðsynlegt getur verið að auka skammta varlega smám saman til að ná hámarksmeðferðaráhrifum. Mismunandi er milli sjúklinga hvaða skammtar þolast og virka. Samhliða flogaveikimeðferð getur haft áhrif á umbrot everolimus og getur haft áhrif á þennan breytileika (sjá kafla 4.5).

Skömmtun er einstaklingsbundin og byggist á líkamsyfirborði, samkvæmt Dubois reiknireglunni þar sem þyngd (W) er í kílógrömmum og hæð (H) er í sentímetrum:

$$\text{Líkamsyfirborð} = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0,007184$$

Upphafsskammtur og lágmarks markþéttni við SEGA í tengslum við hnjóskahersli

Ráðlagður upphafsskammtur af *Votubia* við meðferð hjá sjúklingum með SEGA er 4,5 mg/m². Á grundvelli eftirlíkingar af lyfjahvörfum er stærri upphafsskammtur, 7 mg/m², ráðlagður hjá sjúklingum 1 árs til yngri en 3 ára (sjá kafla 5.2). Hægt er að nota saman mismunandi styrkleika af *Votubia* dreifitöflum, til að fá tilætlaðan skammt.

Skammtaráðleggingar fyrir börn með SEGA eru í samræmi við ráðleggingar fyrir fullorðna nema fyrir sjúklinga á bilinu frá 1 árs til yngri en 3 ára og sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kaflann „Skert lifrarstarfsemi“ hér fyrir neðan og kafla 5.2).

Upphafsskammtur og lágmarks markþéttni við hnjóskahersli með þrálátum flogum

Ráðlagður upphafsskammtur af *Votubia* við meðferð hjá sjúklingum með flog er sýndur í töflu 1. Hægt er að nota saman mismunandi styrkleika af *Votubia* dreifitöflum, til að fá tilætlaðan skammt.

Tafla 1 Upphafsskammtur af Votubia hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog

Aldur	Upphafsskammtur án samhliðagjafar CYP3A4/PgP-virkja	Upphafsskammtur með samhliðagjöf CYP3A4/PgP-virkja
<6 ára	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 ára	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Skammtaráðleggingar fyrir börn með flog eru í samræmi við skammta hjá fullorðnum nema hjá sjúklingum frá 2 ára aldri til yngri en 6 ára (sjá töflu 1 hér að ofan) og hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kaflann „Skert lifrarstarfsemi“ hér fyrir aftan og kafla 5.2).

Eftirlit með skömmtum

Meta skal lágmarkspéttni everolimus í heilblóði að minnsta kosti 1 viku eftir að meðferð er hafin. Skömmun skal breyta til að ná fram lágmarkspéttni sem nemur 5 til 15 ng/ml. Skammtinn má auka til að ná fram meiri lágmarkspéttni innan meðferðarbils til að fá hámarksverkun, háð því hvernig lyfið þolist.

Skammtabreyting

Einstaklingsbundinni skömmun skal breytt með því að auka skammtinn í 1 til 4 mg þrepum til að ná fram lágmarks markpéttni til að fá klínísku hámarksverkun. Íhuga skal verkun, öryggi, samhliðameðferð og gildandi lágmarkspéttni þegar breyting skammta er áætluð. Byggja má einstaklingsbundna breytingu skammts á einföldu hlutfalli:

$$\text{Nýr skammtur af everolimus} = \text{gildandi skammtur} \times (\text{markpéttni} / \text{gildandi péttni})$$

Sem dæmi má nefna sjúkling sem fær 4 mg skammt sem byggður er á líkamsyfirborði og með péttni í jafnvægi sem nemur 4 ng/ml. Til að ná markpéttni sem er meiri en lægra C_{min} gildið 5 ng/ml, t.d. 8 ng/ml, myndi nýi everolimus skammturinn vera 8 mg (aukning um 4 mg frá gildandi dagskammti).

Langtímaeftirlit

Hjá sjúklingum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli skal leggja mat á rúmmál SEGA um það bil 3 mánuðum eftir að meðferð með Votubia er hafin, og eiga síðari skammtabreytingar að taka tillit til breytinga á rúmmáli SEGA, lágmarkspéttni og þols.

Þegar náðst hefur stöðugur skammtur hjá sjúklingum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli og hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog skal hafa eftirlit með lágmarkspéttni allan meðferðartímann á 3 til 6 mánaða fresti hjá sjúklingum með breytilegt líkamsyfirborð eða á 6 til 12 mánaða fresti hjá sjúklingum með stöðugt líkamsyfirborð.

Meðferð skal halda áfram svo lengi sem klínískur ávinningur af meðferðinni er greinilegur eða þar til óviðunandi eiturverkana verður vart.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn ekki að taka aukaskammt, heldur taka næsta ávísaðan skammt eins og venjulega.

Breytingar á skömmum vegna aukaverkana

Við meðferð alvarlegra eða óbærilegra ætlaðra aukaverkana getur þurft að minnka skammta tímabundið og/eða gera hlé á meðferð með Votubia. Yfirleitt þarf ekki að breyta skömmum vegna 1. stigs aukaverkana. Ef nauðsynlegt er að minnka skammta, er ráðlagður skammtur u.þ.b. 50% minni en sólarhringskammturinn sem áður var gefinn. Ef nauðsynlegt er að minnka skammta niður fyrir lægsta fánlega styrkleika skal íhuga að gefa lyfið annan hvorn dag.

Í töflu 2 eru teknar saman ráðleggingar um skammtaminnkun í tengslum við ákveðnar aukaverkanir (sjá einnig kafla 4.4).

Tafla 2 Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum Votubia

Aukaverkun	Alvarleiki¹	Breytingar á skömmtum Votubia
Lungnabólga án sýkingar	2. stig	Íhuga skal að gera hlé á meðferð þar til einkenni réna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn. Stöðva skal meðferð ef enginn bati kemur fram innan 4 vikna.
	3. stig	Gera skal hlé á meðferð með Votubia þar til einkenni réna þannig að þau verði ≤ 1 . stigs. Íhuga skal að hefja meðferð að nýju með Votubia með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn. Ef eiturvekanir koma aftur fram á 3. stigi skal íhuga að stöðva meðferð.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
Bólga í munnholi	2. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti. Ef aftur kemur fram 2. stigs bólga í munnholi, skal gera hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
Aðrar eiturvekanir sem ekki eru á blóð (að undanskildum tilvikum sem tengjast efnaskiptum)	2. stig	Ef eiturvekunin er þolanleg, er ekki þörf á að breyta skömmtum. Ef eiturvekunin verður óbærileg, skal gera tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti. Ef eiturvekunin verður aftur 2. stigs, skal gera hlé á meðferð með Votubia þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs. Íhuga skal að hefja meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn. Ef eiturvekanir koma aftur fram á 3. stigi skal íhuga að stöðva meðferð.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.

Tilvik sem tengjast efnaskiptum (t.d. blóðsykurs- hækkun, blóðfituröskun)	2. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum.
	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
Blóðflagnafæð	2. stig ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs ($\geq 75 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti.
	3. og 4. stig ($<50 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 1 . stigs ($\geq 75 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
Daufkyrningafæð	2. stig ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ekki þarf að breyta skömmtum.
	3. stig ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með sama skammti.
	4. stig ($<0,5 \times 10^9/l$)	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1 \times 10^9/l$). Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
Daufkyrningafæð með hita	3. stig	Gera skal tímabundið hlé á meðferð þar til einkenni eru ≤ 2 . stigs ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) og enginn hiti er til staðar. Hefja skal meðferð með Votubia að nýju með u.þ.b. 50% minni skammti en sólarhringsskammtinum sem áður var gefinn.
	4. stig	Stöðva skal meðferð með Votubia.
¹ Stigun byggist á aukaverkanaviðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE) útg. 3,0		

Eftirlit með lyfjameðferð

Nauðsynlegt er að hafa eftirlit með blóðþéttni everolimus, með gilduðum mæliaðferðum. Leggja skal mat á lágmarkspéttu að minnsta kosti 1 viku eftir upphafsskammt, eftir allar breytingar á skömmtum eða lyfjaformi, eftir upphaf eða breytingu á samhliðameðferð með CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4 og 4.5) eða eftir einhverja breytingu á ástandi lifrar (Child-Pugh) (sjá kaflann „Skert lifrarstarfsemi“ hér fyrir neðan og kafla 5.2). Leggja skal mat á lágmarkspéttu 2 til 4 vikum eftir upphaf eða breytingu á samhliðameðferð með CYP3A4-virkjum (sjá kafla 4.4 og 4.5) vegna þess að taka verður tillit til eðlilegs niðurbrotstíma virkjuðu ensímanna. Þegar mögulegt er skal nota sömu mæliaðferð og rannsóknarstofu við eftirlit með lyfjameðferðinni allan meðferðartímann.

Skipt yfir á annað lyfjaform

Votubia er fáanlegt í tveimur lyfjaformum: töflum og dreifitöflum. Votubia töflur og Votubia dreifitöflur má **ekki** nota í staðinn fyrir hverjar aðrar. Ekki má nota lyfjaformin tvö saman til að fá tilætlaðan skammt. Nota verður stöðugt sama lyfjaformið eins og við á fyrir ábendinguna sem verið er að meðhöndla.

Þegar skipt er á milli lyfjaforma skal aðlaga skammtinn að næsta styrkleika í milligrömmum í nýja lyfjaforminu og meta lágmarkspéttu everolimus að minnsta kosti 1 viku síðar (sjá kaflann „Eftirlit með lyfjameðferð“ hér fyrir framan).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar <18 ára:

Ekki er ráðlagt að nota Votubia hjá sjúklingum <18 ára með SEGA eða þrálát flog og skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar ≥18 ára:

- Vægt skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh A): 75% af ráðlögðum upphafsskammti sem er reiknaður út á grundvelli líkamsyfirborðs (námundað að næsta styrkleika)
- Í meðallagi mikið skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh B): 50% af ráðlögðum upphafsskammti sem er reiknaður út á grundvelli líkamsyfirborðs (námundað að næsta styrkleika)
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh C): Votubia er einungis ráðlagt ef væntur ávinningur vegur þyngra en áhættan. Í því tilfalli má ekki gefa meira en 25% af skammti sem er reiknaður út á grundvelli líkamsyfirborðs (námundað að næsta styrkleika).

Meta skal lágmarkspéttni everolimus í heilblóði að minnsta kosti 1 viku eftir einhverja breytingu á ástandi lifrar (Child-Pugh).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi, verkun og lyfjahvörf Votubia hjá börnum yngri en 1 árs með SEGA í tengslum við hnjóskahersli. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi, verkun og lyfjahvörf Votubia hjá börnum yngri en 2 ára með hnjóskahersli og þrálát flog. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Klínískar rannsóknir með Votubia sýndu ekki fram á áhrif á vöxt og kynþroska.

Lyfjagjöf

Votubia á að taka inn einu sinni á sólarhring, á sama tíma á hverjum degi, annaðhvort alltaf með mat eða alltaf án matar (sjá kafla 5.2).

Votubia dreifitöflur á einungis að taka inn á formi dreifu og þær má ekki gleypa í heilu lagi, tyggja eða mylja. Hægt er að útbúa dreifuna annaðhvort í munngjafarsprautu eða í litlu glasi. Gæta skal þess að allur skammturinn sé tekinn inn.

Gefa verður dreifuna um leið og hún hefur verið útbúin. Ef hún er ekki gefin innan 30 mínútna frá því hún var útbúin þegar notuð er munngjafarsprauta eða innan 60 mínútna þegar lítið glas er notað, verður að farga dreifunni og útbúa verður nýja dreifu (sjá kafla 6.3). Einungis skal nota vatn til að útbúa dreifuna.

Nánari upplýsingar um meðhöndlun eru í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum rapamycin afleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lungnabólga án sýkingar

Lungnabólga án sýkingar er einkennandi aukaverkun lyfja af flokki rapamycin afleiða, þar með talið everolimus. Lungnabólga án sýkingar (þ. á m. millivefslungnasjúkdóms) var lýst hjá mjög mörgum sjúklingum á meðferð með everolimus í rannsókn á langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (sjá kafla 4.8). Sum tilvikin voru alvarleg og í mjög sjaldgæfum tilvikum leiddu þau til dauða. Hafa skal lungnabólgu án sýkingar í huga hjá sjúklingum með ósértæk öndunarfæraeinkenni eins og lága súrefnismettun, fleiðruvökva, hósta eða andþyngsli, þegar sýkingar, æxlisvöxtur eða aðrar mögulegar orsakir öndunarfæraeinkenna hafa verið útilokaðar með viðeigandi rannsóknum. Útiloka skal tækifærissýkingar svo sem lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) með samanburðargreiningu við lungnabólgu án sýkingar (sjá kaflann „Sýkingar“ hér að neðan). Ráðleggja skal sjúklingum að láta strax vita ef þeir finna fyrir nýjum eða versnandi öndunarfæraeinkennum.

Sjúklingar með myndrænar breytingar sem benda til lungnabólgu án sýkingar og sem hafa fá eða engin einkenni, mega halda áfram á Votubia meðferð með sömu skömmtum. Ef um meðalmikil einkenni er að ræða skal íhuga að gera hlé á meðferðinni þar til einkenni lagast. Ábending fyrir notkun barkstera gæti verið til staðar. Hefja má Votubia meðferð að nýju með um það bil 50% lægri sólarhringsskömmtum en áður voru gefnir.

Í þeim tilfellum þar sem einkenni lungnabólgu án sýkingar eru veruleg, skal stöðva Votubia meðferð og gefa barkstera eftir þörfum þar til klínísk einkenni hverfa. Hefja má Votubia meðferð að nýju með um það bil 50% lægri sólarhringsskömmtum en áður voru gefnir, ef klínískt ástand sjúklingsins leyfir.

Íhuga má fyrirbyggjandi meðferð við lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) hjá sjúklingum sem þurfa að nota barkstera til meðferðar við lungnabólgu án sýkingar.

Sýkingar

Everolimus hefur ónæmisbælandi eiginleika sem getur útsett sjúklinga fyrir bakteríu-, sveppa-, veiru eða frumdyrasýkingum, þar með talið tækifærissýkingum (sjá kafla 4.8). Staðbundnum og almennum sýkingum, þ.m.t. lungnabólgu, öðrum bakteríusýkingum, ífarandi sveppasýkingum, svo sem ýrumyglu (aspergillosis), hvítsveppasýkingu (candidiasis) eða lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) og veirusýkingum, þar með talið endurvirkjun lifrabólgu B veiru, hefur verið lýst hjá sjúklingum sem taka everolimus. Sumar þessara sýkinga hafa verið alvarlegar (t.d. leitt til sýklasóttar [sýklasóttarlost meðtalið], öndunar- eða lifrabilunar) og í einstaka tilvikum banvænar hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.8).

Læknar og sjúklingar skulu hafa þessa auknu hættu á sýkingum vegna Votubia í huga. Áður en meðferð með Votubia hefst þarf að vera búin að uppræta virkar sýkingar með viðeigandi meðhöndlun. Meðan á meðferð með Votubia stendur skal sýna árvekni gagnvart vísbendingum og einkennum um sýkingar, hefja viðeigandi meðferð án tafar ef sýking greinist og íhuga að gera hlé á meðferð með Votubia eða stöðva hana.

Ef ífarandi almenn sveppasýking greinist, skal stöðva Votubia meðferð án tafar og til frambúðar og veita sjúklingnum viðeigandi sveppalyfjameðferð.

Greint hefur verið frá tilvikum lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), sumum banvænum, hjá sjúklingum á meðferð með everolimus. PJP/PCP getur tengst samhliðanotkun barkstera eða annarra ónæmisbælandi lyfja. Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð við PJP/PCP þegar nota þarf barkstera eða önnur ónæmisbælandi lyf samhliða.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð vegna everolimus eru meðal annars bráðaofnæmi, andþyngsli, andlitsroði, brjóstverkur eða ofsabjúgur (t.d. þroti í öndunarvegum eða tungu, með eða án skertrar öndunar) (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun ACE (angiotensin-converting enzyme) hemla

Sjúklingar sem eru samhliða á meðferð með ACE hemlum (t.d. ramiprili) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (t.d. þrota í öndunarvegi eða tungu, með eða án skertrar öndunar) (sjá kafla 4.5).

Munnbólga

Munnbólga, þ.m.t. sár í munn og slímhúðarbólga í munn er algengasta aukaverkunin sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Munnbólga kemur fyrst og fremst fyrir innan fyrstu 8 viknanna á meðferð. Rannsókn með stökum armi hjá konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein, sem fengu meðferð með Afinitor (everolimus) ásamt exemestani benti til þess að barksteramixtúrur án alkóhóls gefnar sem munnskol á fyrstu 8 vikum meðferðar geti minnkað tíðni og alvarleika munnbólgu (sjá kafla 5.1). Meðferð munnbólgu getur því falið í sér fyrirbyggjandi (hjá fullorðnum) og/eða meðferð með notkun staðbundinnar meðferðar, eins og barksteramixtúru án alkóhóls sem munnskol. Samt sem áður skal forðast vörur sem innihalda alkóhól, hydrógenperoxíð, jöð og tímían afleiður þar sem þær geta aukið einkennin. Mælt er með því að fylgjast með og meðhöndla sveppasýkingu, sérstaklega hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem byggja á sterum. Ekki skal nota sveppalyf nema sveppasýking hafi verið greind (sjá kafla 4.5).

Blæðing

Greint hefur verið frá alvarlegum tilvikum blæðinga, í sumum tilvikum banvænum, hjá sjúklingum á meðferð með everolimus í krabbameinsmeðferð. Ekki var greint frá neinum alvarlegum tilvikum blæðinga í nýrum hjá sjúklingum á meðferð við hnjóskahersli.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum á meðferð með Votubia, sérstaklega þegar um er að ræða samhliða meðferð með virkum efnum sem vitað er að hafa áhrif á verkun blóðflagna eða sem geta aukið hættu á blæðingum sem og hjá sjúklingum með sögu um blæðingarsjúkdóma. Heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar eiga að vera á varðbergi gagnvart einkennum blæðinga meðan á meðferðinni stendur, sérstaklega ef áhættuþættir fyrir blæðingum eru einnig til staðar.

Nýrnabilun

Fram hafa komið tilvik nýrnabilunar (þar með talið bráð nýrnabilun), í sumum tilvikum banvæn, hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi sjúklinga, sérstaklega þegar sjúklingar eru með viðbótaráhættuþætti sem geta skert nýrnastarfsemi enn frekar.

Rannsóknaniðurstöður og eftirlit

Nýrnastarfsemi

Greint hefur verið frá hækkun á kreatíníni í sermi, yfirleitt vægri, og próteinmigu hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með nýrnastarfsemi, þ. á m. mælingum á blóðnitri (BUN), próteini í þvagi og kreatíníni í sermi, áður en meðferð með Votubia hefst og reglulega eftir það.

Blóðsykur

Greint hefur verið frá blóðsykurshækkun hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með fastandi blóðsykri áður en meðferð með Votubia hefst og reglulega eftir það. Mælt er með tíðara eftirliti þegar Votubia er gefið samhliða öðrum lyfjum sem geta valdið blóðsykurshækkun. Sé það mögulegt, skal ná fullnægjandi blóðsykurstjórnun áður en meðferð með Votubia er hafin.

Blóðfitur

Greint hefur verið frá blóðfituröskun (þ.m.t. kólesterólhækkun og hækkun þríglýseríða í blóði) hjá sjúklingum á meðferð með Votubia. Einnig er mælt með eftirliti með kólesteróli í blóði og þríglýseríðum áður en meðferð með Votubia hefst og reglubundið eftir það og jafnframt viðeigandi lyfjameðferð.

Blóðmeinafræðileg gildi

Greint hefur verið frá lækkuðum blóðrauða og fækkun eitilfrumna, daufkyrninga og blóðflagna hjá sjúklingum á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með blóðmynd áður en meðferð með Votubia er hafin og reglulega eftir það.

Milliverkanir

Forðast skal samhliða gjöf lyfja sem hemla eða virkja CYP3A4 og/eða fjöllyfja P-glýkóprótein (PgP) útflæðisdæluna. Ef ekki er hægt að komast hjá notkun á **í meðallagi öflugum** CYP3A4 eða PgP-hemli eða virkja skal fylgjast náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Þörf getur verið á að fylgjast með lágþéttni everolimus og að breyta skömmtum Votubia (sjá kafla 4.5).

Samhliða meðferð með **öflugum** CYP3A4/PgP-hemlum veldur mjög mikilli hækkun á plasmapéttni everolimus (sjá kafla 4.5). Eins og er, eru ekki til nægjanlegar upplýsingar til að veita ráðleggingar um skammta við þessar aðstæður. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með Votubia og **öflugum** hemlum.

Gæta skal varúðar þegar Votubia er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum til inntöku, sem hafa þröngan lækningalegan stuðul, vegna mögulegra milliverkana. Ef Votubia er notað samhliða CYP3A4 hvarfefnum til inntöku, sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. pimozidi, terfenadini, astemizoli, cisapridi, kínidíni, ergot alkalóíðafleiðum eða carbamazepini), skal hafa eftirlit með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CYP3A4 hvarfefnin sem tekin eru inn (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Votubia er ekki ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum:

- **≥18 ára með SEGA eða þrálát flog** og samhliða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) nema ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en áhættan (sjá kafla 4.2 og 5.2).
- **<18 ára með SEGA eða þrálát flog** og samhliða skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A, B og C) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Bólusetningar

Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð með Votubia stendur (sjá kafla 4.5). Hjá börnum sem ekki þurfa strax á meðferð að halda er ráðlagt að ljúka, áður en meðferð er hafin, röð bólusetninga með lifandi veirum, sem ráðlagðar eru fyrir börn, samkvæmt meðferðarleiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Fylgikvillar sem varða græðingu sára

Rapamycin afleiður, þar með talið Votubia hægja á sárgróanda. Varast skal að nota Votubia um og eftir skurðaðgerð.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Fylgikvillar geislameðferðar

Greint hefur verið frá alvarlegum og verulegum geislunarviðbrögðum (svo sem geislunarvélindabólgu, geislunarlungnabólgu og geislunarskemmdum á húð), þar með talið banvænum tilvikum, þegar everolimus var notað meðan á geislunarmeðferð stóð eða stuttu á eftir. Því skal gæta varúðar með tilliti til mögnunar eiturvekana af völdum geislameðferðar hjá sjúklingum sem nota everolimus í nánnum tímatengslum við geislameðferð.

Auk þess hefur verið greint frá heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar (radiation recall syndrome) hjá sjúklingum á meðferð með everolimus sem hafa áður fengið geislameðferð. Ef um heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar er að ræða skal íhuga að gera hlé á meðferðinni með everolimus eða stöðva hana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Everolimus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og PgP en einnig miðlungs öflugur PgP-hemill. Því geta lyf sem hafa áhrif á CYP3A4 og/eða PgP haft áhrif á frásog og brotthvarf everolimus. *In vitro* er everolimus samkeppnishemill á CYP3A4 og blandaður hemill á CYP2D6.

Þekktar og fræðilegar milliverkanir við tiltekna CYP3A4 og PgP-hemla og virkja eru tilgreindar í töflu 3 hér á eftir.

CYP3A4-hemlar og PgP-hemlar sem auka þéttni everolimus

Efni sem hamla CYP3A4 eða PgP geta aukið blóðþéttni everolimus með því að draga úr umbrotum eða útflæði everolimus úr frumum í meltingarvegi.

CYP3A4-virkjar og PgP-virkjar sem draga úr þéttni everolimus

Efni sem virkja CYP3A4 eða PgP geta dregið úr blóðþéttni everolimus með því að auka umbrot eða útflæði everolimus úr frumum í meltingarvegi.

Tafla 3 Áhrif annarra virkra efna á everolimus

Flokkun virkra efna eftir milliverkun	Milliverkun - Breyting á AUC/C _{max} fyrir everolimus Miðhlutfallatala (bil)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
Öflugir CYP3A4/PgP-hemlar		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-falt (á bilinu 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-falt (á bilinu 2,6-7,0)	Ekki er mælt með samhliða meðferð með Votubia og öflugum hemlum.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Órannsakað. Gert er ráð fyrir mikilli aukningu á þéttni everolimus.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

Í meðallagi öflugir CYP3A4/PgP-hemlar		
Erytromycin	AUC ↑4,4-falt (á bilinu 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-falt (á bilinu 0,9-3,5)	Gæta skal varúðar þegar ekki er hægt að komast hjá samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemlum eða PgP-hemlum. Ef sjúklingar þurfa samhliða meðferð með í meðallagi öflugum CYP3A4-hemli eða PgP-hemli, skal minnka sólarhringssskammtinn um u.þ.b. 50%. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta enn frekar til að ná stjórn á aukaverkunum (sjá kafla 4.2 og 4.4). Leggja skal mat á lágmarkspéttni everolimus að minnsta kosti 1 viku eftir að byrjað er að nota í meðallagi öflugan CYP3A4-hemil eða PgP-hemil. Ef hætt er að nota í meðallagi öfluga hemilinn skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 2 til 3 daga (meðalbrotthvarfstími flestra algengra í meðallagi öflugra hemla) áður en aftur er notaður sami skammtur af Votubia og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst. Endurmeta skal lágmarkspéttni everolimus að minnsta kosti 1 viku síðar (sjá kafla 4.2 og 4.4)
Imatinib	AUC ↑ 3,7-falt C _{max} ↑ 2,2-falt	
Verapamil	AUC ↑3,5-falt (á bilinu 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-falt (á bilinu 1,3-3,8)	
Ciclosporin til inntöku	AUC ↑2,7-falt (á bilinu 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-falt (á bilinu 1,3-2,6)	
Kannabídíól (PgP hemill)	AUC ↑2,5-falt C _{max} ↑2,5-falt	
Fluconazol	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	Forðast skal þessa samsetningu.
Diltiazem		
Dronedaron	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Amprenavir, fosamprenavir	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu.	
Greipaldinsafi eða önnur fæða sem hefur áhrif á CYP3A4/PgP	Órannsakað. Gert er ráð fyrir aukinni útsetningu (áhrifin eru mjög breytileg).	
Öflugir og í meðallagi öflugir CYP3A4-virkjar		
Rifampicin	AUC ↓63% (á bilinu 0-80%) C _{max} ↓58% (á bilinu 10-70%)	Forðast skal samhliða gjöf öflugra CYP3A4-virkja. Sjúklingar með SEGA sem fá samhliða öflugan CYP3A4-virkja geta þurft stærri skammt af Votubia til að ná sömu útsetningu og sjúklingar sem ekki nota öfluga virkja. Breyta skal skömmtum smám saman til að ná lágmarkspéttninni 5 til 15 ng/ml eins og lýst er hér á eftir. Sjúklingar með flog sem fá samhliða öfluga CYP3A4-virkja (t.d. ensím örvandi flogaveikilyf carbamazepin, fenobarbital og fenytoin) við upphaf meðferðar með everolimus þurfa aukinn upphafsskammt til að ná lágmarkspéttni sem nemur 5 til 15 ng/ml (sjá töflu 1).
Dexametason	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	
Flogaveiki lyf (t.d. carbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	
Efavirenz, nevirapin	Órannsakað. Gert er ráð fyrir minnkaðri útsetningu.	

		<p>Sjúklingar sem ekki fá samhliða öfluga virkja við upphaf meðferðar með everolimus geta við samhliðagjöf þurft aukinn skammt af Votubia. Ef þéttni er undir 5 ng/ml má auka sólarhringskammtinn í þrepum um 1 til 4 mg og athuga lágmarkspéttni og meta hversu vel lyfið þolist áður en skammtur er aukinn.</p> <p>Viðbót annars öflugs CYP3A4-virkja samhliða þarf ekki að kalla á viðbótaraðlögun skammts. Meta skal lágmarkspéttni everolimus 2 vikum eftir að meðferð með virkja til viðbótar er hafin. Aðlaga skal skammtinn í þrepum um 1 til 4 mg eftir þörfum til að viðhalda lágmarks markþéttinni.</p> <p>Ef notkun eins af fleiri öflugum CYP3A4-virkjum er hætt þarf það ekki að kalla á skammtaaðlögun aukalega. Meta skal lágmarkspéttni everolimus 2 vikum eftir að meðferð eins af fleiri öflugum CYP3A4-virkjum er hætt. Ef hætt er notkun allra öflugra virkja, skal íhuga útskilnaðartímabil (washout period) í að minnsta kosti 3 til 5 daga (hæfilegur tími fyrir hvötun ensíma til að ganga verulega til baka), áður en aftur er notaður sami skammtur af Votubia og notaður var áður en samhliða meðferðin hófst. Endurmeta skal lágmarkspéttni everolimus 2 til 4 vikum síðar vegna þess að taka verður tillit til eðlilegs niðurbrotstíma virkjuðu ensímanna (sjá kafla 4.2 og 4.4)</p>
<p>Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, <i>Hypericum Perforatum</i>)</p>	<p>Órannsakað. Gert er ráð fyrir mikið minnkaðri útsetningu.</p>	<p>Ekki skal nota vörur sem innihalda jóhannesarjurt meðan á meðferð með everolimus stendur.</p>

Everolimus getur haft áhrif á plasmabéttni annarra lyfja

Samkvæmt *in vitro* niðurstöðum er ólíklegt að hömlun á PgP, CYP3A4 og CYP2D6 eigi sér stað við þá blóðþéttni sem næst eftir 10 mg skammta til inntöku. Hins vegar er ekki hægt að útiloka hömlun á CYP3A4 og PgP í meltingarveginum. Rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi að samhliða gjöf midazolams til inntöku, sem er næmur CYP3A hvarfefnisnemi, og everolimus olli 25% aukningu á C_{max} midazolams og 30% aukningu á $AUC_{(0-inf)}$ midazolams. Líklegt er að áhrifin séu vegna hömlunar everolimus á CYP3A4 í meltingarvegi. Því gæti everolimus haft áhrif á aðgengi CYP3A4 hvarfefna til inntöku sem gefin eru á sama tíma. Hins vegar er ekki búist við klínískt mikilvægum áhrifum á útsetningu fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem gefin eru sem stungulyf (sjá kafla 4.4).

Í EXIXT-3 (rannsókn CRAD001M2304) jók everolimus þéttni sem var fyrir skammt af flogaveikilyfjunum carbamazepin, clobazam og N-desmethyloclobazam, umbrotsefni clobazams, um u.þ.b. 10%. Aukning á þéttni þessara flogaveikilyfja sem var fyrir skammt þarf ekki að vera klínískt marktæk en íhuga má aðlögun skammts flogaveikilyfja með þröngan meðferðarstuðul, t.d. carbamazepins. Everolimus hafði engin áhrif á þéttni sem var fyrir skammt af flogaveikilyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamats og zonisamids).

Samhliðanotkun ACE hemla

Sjúklingar sem eru samhliða á meðferð með ACE hemlum (t.d. ramiprili) geta verið í aukinni hættu á að fá ofnæmisbjúg (sjá kafla 4.4).

Samhliða ketónamyndandi mataræði

Hægt er að stýra áhrifum ketónamyndandi mataræðis með hömlun á mTOR. Þar sem klínískar upplýsingar eru ekki til staðar er ekki hægt að útiloka hugsanleg samlegðaráhrif á aukaverkanir þegar everolimus er notað ásamt ketónamyndandi mataræði.

Bólusetningar

Ónæmissvörun við bólusetningu gæti breyst og því getur bólusetning verið árangursminni á meðan á meðferð með Votubia stendur. Forðast skal notkun lifandi bóluefna meðan á meðferð með Votubia stendur. Dæmi um lifandi bóluefni eru: bóluefni gegn influensu sem gefið er í nef, bóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum, mænuveikibóluefni til inntöku, berklabóluefni (BCG), bóluefni gegn gulusótt og hlaupabólu og TY21a taugaveikibóluefni.

Geislameðferð

Greint hefur verið frá mögnun eiturverkana af völdum geislameðferðar hjá sjúklingum á meðferð með everolimus (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota mjög örugga getnaðarvörn (t.d. hormónagetnaðarvarnir, sem ekki innihalda estrógen, til inntöku, inndælingar eða ígræðslu, getnaðarvarnir sem innihalda prógesterón, legnám, ófrjósemisaðgerð þar sem bundið eða klippt er á eggjaleiðara, algert skírlífi, hindrandi getnaðarvörn, getnaðarvörn sem komið er fyrir í legi og/eða ófrjósemisaðgerð hjá konum/körlum) meðan á meðferð með everolimus stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferð lýkur.

Ekki skal koma í veg fyrir að karlkynssjúklingar reyni að geta börn.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun everolimus á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun, þar með talið eituráhrif á fósturvísi og eituráhrif á fóstur (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki er mælt með notkun everolimus á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvörn.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort everolimus skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Hjá rottum hins vegar, berst everolimus og/eða umbrotsefni þess auðveldlega yfir í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Konur sem taka everolimus eiga því ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 2 vikur frá síðasta skammtinum.

Frjósemi

Möguleikinn á því að everolimus geti valdið ófrjósemi hjá körlum og konum er ekki þekktur, hins vegar hefur komið fram síðkomið tíðaleysi og ójafnvægi á gulbúsörvandi hormóni (LH)/eggbúsörvandi hormóni (FSH), sem tengist því, hjá konum (sjá einnig kafla 5.3 varðandi forklínískar rannsóknaniðurstöður á æxlunarfærum karla og kvenna). Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur meðferð með everolimus haft skaðleg áhrif á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Votubia hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu meðan á meðferð með Motubia stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi Motubia eru fengnar úr þremur slembuðum, tvíblindum, III. stigs lykilrannsóknum með samanburði við lyfleysu, sem fólu í sér tvíblind og opin meðferðartímabil, og opinni II. stigs rannsókn með stökum armi og án slembiröðunar (n=612, þar á meðal 409 sjúklingar <18 ára; miðgildi tímalengdar útsetningar var 36,8 mánuðir [á bilinu 0,5 til 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Þetta var slembuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn þar sem viðbótarmeðferð með lítilli og mikilli útsetningu fyrir everolimus (lágt lágmarksgildi (low trough) [LT] á bilinu 3-7 ng/ml [n=117] og hátt lágmarksgildi (high trough) [HT] á bilinu 9-15 ng/ml [n=130]) var borin saman við lyfleysu (n=119) hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát hlutaflog sem fengu 1 til 3 flogaveikilyf. Miðgildi tímalengdar tvíblinda tímabilsins var 18 vikur. Uppsafnað miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Motubia (361 sjúklingur sem fékk að minnsta kosti einn skammt af everolimus) var 30,4 mánuðir (á bilinu 0,5 til 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Þetta var slembuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn þar sem everolimus (n=79) var borið saman við lyfleysu (n=39) hjá sjúklingum með annaðhvort hnjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum (n=113) eða stakstæða (sporadic) sléttvöðvahnúta í lungum (lymphangiomyomatosis [LAM]) ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum (n=5). Miðgildi tímalengdar blindaðrar rannsóknarmeðferðar var 48,1 vika (á bilinu 2 til 115) hjá sjúklingum á meðferð með Motubia og 45,0 vikur (á bilinu 9 til 115) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Uppsafnað miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Motubia (112 sjúklingar sem tóku að minnsta kosti einn skammt af everolimus) var 46,9 mánuðir (á bilinu 0,5 til 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Þetta var slembuð, tvíblind, III. stigs samanburðarrannsókn þar sem everolimus (n=78) var borið saman við lyfleysu (n=39) hjá sjúklingum með hnjóskahersli sem eru með SEGA, óháð aldri. Miðgildi tímalengdar blindaðrar rannsóknarmeðferðar var 52,2 vikur (á bilinu 24 til 89) hjá sjúklingum á meðferð með Motubia og 46,6 vikur (á bilinu 14 til 88) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Uppsafnað miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Motubia (111 sjúklingar sem tóku að minnsta kosti einn skammt af everolimus) var 47,1 mánuður (á bilinu 1,9 til 58,3).
- CRAD001C2485: Þetta var framsýn, opin, eins arms II stigs rannsókn á everolimus hjá sjúklingum með SEGA (n=28). Miðgildi útsetningartíma var 67,8 mánuðir (á bilinu 4,7 til 83,2).

Aukaverkunum, sem taldar eru tengjast notkun Votubia, samkvæmt skoðun og læknisfræðilegu mati á öllum aukaverkunum sem greint var frá í framangreindum rannsóknum, er lýst hér fyrir neðan.

Algengustu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1/10$) í heildarupplýsingum um öryggi voru (taldar upp eftir minnkandi tíðni): munnbólga, hiti, nefkoxsbólga, niðurgangur, sýkingar í efri hluta öndunarvegjar, uppköst, hósti, útbrot, höfuðverkur, tíðaleysi (amenorrhoea), þrymlabólur, lungnabólga, þvagfærasýkingar, skútábólga, óreglulegar tíðir, kokbólga, minnkuð matarlyst, þreyta, kólesterólhækkun í blóði og háþrýstingur.

Algengustu 3-4. stigs aukaverkanirnar (tíðni $\geq 1\%$) voru lungnabólga, munnbólga, tíðaleysi, daufkýrningafæð, hiti, óreglulegar tíðir, blóðfosfatlækkun, niðurgangur og netjubólga. Stigin fylgja CTCAE útgáfu 3.0 og 4.03.

Aukaverkanir settar fram í töflu

Í töflu 4 kemur fram tíðni aukaverkana sem byggist á samanteknum niðurstöðum frá sjúklingum sem fengu meðferð með everolimus í rannsóknunum þremur á hnjóskahersli (þar með talið bæði tvíblinda og opna framhaldshluta rannsóknarinnar, þar sem það á við). Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4 Aukaverkanir sem greint var frá í rannsóknum á hnjóskahersli

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Nefkoxsbólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, lungnabólga ^a , þvagfærasýking, skútábólga, kokbólga
Algengar	Miðeyrabólga, netjubólga, kokbólga vegna streptókokkasýkingar, maga- og garnabólga vegna veirusýkingar, tannholdsbólga
Sjaldgæfar	Ristill, sýklasótt, berkjubólga vegna veirusýkingar
Blóð og eitlar	
Algengar	Blóðleysi, daufkýrningafæð, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð
Ónæmiskerfi	
Algengar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, kólesterólhækkun í blóði
Algengar	Hækkun þríglýseríða í blóði, blóðfituhækkun, blóðfosfatlækkun, blóðsykurshækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Svefnleysi, árásarhneigð, skapstyggð
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur
Sjaldgæfar	Truflun á bragðskyni
Æðar	
Mjög algengar	Háþrýstingur
Algengar	Vessabjúgur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Hósti
Algengar	Blóðnasir, lungnabólga
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Munnbólga ^b , niðurgangur, uppköst
Algengar	Hægðatregða, ógleði, kviðverkur, vindgangur, verkur í munni, magabólga

Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot ^c , þrymlabólur
Algengar	Húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, kláði, hárlos
Sjaldgæfar	Ofnæmisbjúgur
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Próteinmiga
Æxlunarfæri og brjóst	
Mjög algengar	Tíðaleysi ^d , óreglulegar tíðir ^d
Algengar	Asatíðir, blöðrur á eggjastokkum, blæðingar frá leggöngum
Sjaldgæfar	Seinkaðar tíðir ^d
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti, þreyta
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Aukning laktat dehydrógenasa í blóði, aukið gulbúsörvandi hormón í blóði (LH), þyngdartap
Sjaldgæfar	Aukið eggbúsörvandi hormón í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Tíðni ekki þekkt ^e	Heilkenni endurkomu fylgikvillar geislunar (radiation recall syndrome), mögnun geislunarviðbragða
^a	Felur í sér lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Felur í sér (mjög algengar) munnbólgu, sáramyndun í munn, munnangurssár; (algengar) sáramyndun á tungu, sáramyndun á vörum og (sjaldgæfar) verk í tannholdi, bólgu í tungu
^c	Felur í sér (mjög algengar) útbrot; (algengar) roðapöt, húðroða og (sjaldgæfar) útbreidd úrbrot, dröfnuörðuútbrot, dröfnuútbrot
^d	Tíðni byggist á fjölda kvenna á aldrinum 10 til 55 ára meðan á meðferðinni stóð í samanteknu niðurstöðunum
^e	Aukaverkun sem kom fram eftir markaðssetningu lyfsins.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Everolimus hefur tengst alvarlegum tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B í klínískum rannsóknum, þar með talið dauðsföllum. Búast má við endurvirkjun sýkingar meðan á ónæmisbælingu stendur.

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt nýrnabilun (þar með talið banvænum tilvikum), próteinmigu og auknu kreatíníni í sermi. Ráðlagt er að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Blæðingar hafa átt sér stað í tengslum við everolimus í klínískum rannsóknum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur þetta reynst banvænt í tengslum við krabbameinsmeðferð (sjá kafla 4.4). Ekki var greint frá neinu alvarlegu tilviki blæðinga í nýrum í tengslum við meðferð við hnjóskahersli.

Í klínískum rannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu hefur everolimus verið tengt tilvikum lungnabólgu af völdum pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), sumum banvænum (sjá kafla 4.4).

Aðrar aukaverkanir, sem skipta máli og komu fram í klínískum krabbameinsrannsóknum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu voru hjartabilun, lungnablóðrek, segamyndun í djúpbláæðum, sár sem gróa illa og blóðsykurshækkun.

Greint hefur verið frá ofnæmisjúg í klínískum rannsóknum og í aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins, bæði með og án samhliða notkunar með ACE-hemlum (sjá kafla 4.4).

Börn

Í II. stigs lykilrannsókninni voru 22 af 28 sjúklingum með SEGA yngri en 18 ára og í III. stigs lykilrannsókninni voru 101 af 117 sjúklingum með SEGA yngri en 18 ára. Í III. stigs lykilrannsókninni hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog voru 299 af 366 sjúklingum yngri en 18 ára. Í heildina var tegund, tíðni, og alvarleiki aukaverkana hjá börnum og unglíngum yfirleitt í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum, að undanskildum sýkingum sem voru algengari og alvarlegri hjá börnum yngri en 6 ára. Alls fengu 49 af 137 sjúklingum (36%) á aldrinum <6 ára 3. og 4. stigs sýkingar samanborið við 53 af 272 sjúklingum (19%) á aldrinum 6 til <18 ára og 27 af 203 sjúklingum (13%) á aldrinum ≥18 ára. Tilkynt var um tvö banvæn tilvik vegna sýkingar hjá 409 sjúklingum á aldrinum <18 ára sem fengu everolimus.

Aldraðir

Í heildarupplýsingum um öryggi við meðferð við krabbameini voru 37% sjúklinganna sem höfðu fengið meðferð með everolimus ≥65 ára. Fjöldi krabbameinssjúklinga sem höfðu fengið aukaverkun sem leiddi til þess að meðferð með everolimus var hætt var meiri meðal sjúklinga sem voru ≥65 ára (20% á móti 13%). Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt voru lungnabólga (þar með talinn millivefslungnasjúkdómur), þreyta, mæði, og munnbólga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Reynsla af ofskömmun hjá mönnum er mjög takmörkuð. Stakir skammtar, allt að 70 mg, hafa verið gefnir með viðunandi bráðaþoli hjá fullorðnum.

Mikilvægt er að mæla blóðþéttni everolimus ef grunur leikur á ofskömmun. Veita skal almenna stuðningsmeðferð í öllum tilvikum ofskömmunar. Ekki er talið að hægt sé að fjarlægja marktækt magn af everolimus með skilun (innan við 10% voru fjarlægð með blóðskilun sem stóð yfir í 6 klukkustundir).

Börn

Takmarkaður fjöldi barna hefur fengið stærri skammta en 10 mg/m²/sólarhring. Ekki hefur verið greint frá einkennum bráðrar eitrunar í þessum tilvikum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC-flokkur: L01EG02

Verkunarháttur

Everolimus er sértækur hemill á mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR er lykil-serin-threonin kínasi, en vitað er að verkun hans er aukin vegna aukinnar tjáningar (upregulated) í fjölda krabbameina hjá mönnum. Everolimus binst innanfrumupróteininu FKBP-12, og myndar fléttu sem hamlar verkun mTORC1 (mTOR complex-1). Hömlun á mTORC1 boðefnaferlinum hefur áhrif á þýðingu (translation) og myndun próteina, með því að draga úr virkni S6K1 (S6 ribosomal protein kinase) og 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-binding protein) sem stjórna próteinum sem taka þátt í frumuhringnum, myndun æða og sykurofi. Everolimus getur dregið úr þéttni æðapelsvaxtarþátta (VEGF). Hjá sjúklingum með hnjóskahersli eykur meðferð með everolimus þéttni VEGF-A og dregur úr þéttni VEGF-D. Everolimus er öflugur hemill á vöxt og fjölgun æxlisfrumna, innanþekjufrumna, trefjakímfrumna og sléttra vöðvafrumna sem tilheyra blóðæðum og sýnt hefur verið fram á að það dregur úr sykurofi í föstum æxlum *in vitro* og *in vivo*.

Tveir helstu stjórnendur merkja frá mTORC1 eru tuberin-sclerosis fléttur 1 og 2 (TSC1, TSC2) sem bæla krabbameinsgen. Tap á annaðhvort TSC1 eða TSC2 leiðir til aukins magns af rheb-GTP, sem er GTPasi sem tilheyrir ras fjölskyldunni, sem milliverkar við mTORC1 fléttuna til að virkja hana. Virkjun mTORC1 leiðir til keðjuverkunar „downstream“ kínasa merkjagjafar, þar með talið virkjunar S6 kínasa. Þegar um er að ræða hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex syndrome), valda stökkbreytingar á TSC1 eða TSC2 genunum sem gera þau óvirk, myndun vaxtarvilluæxla (hamartoma) í öllum líkamanum. Fyrir utan sjúkdómsbreytingar í heilavef (svo sem barkarhnýði [cortical tubers]) sem geta valdið flogum, tengist mTOR ferlið einnig meingerð flogaveiki í tengslum við hnjóskahersli. mTOR hefur stjórn á myndun próteina og frumuverkun síðar í ferlinu sem getur haft áhrif á örvun taugafrumna og verið flogavaldandi. Ofvirkjun mTOR leiðir til meinvaxtar taugafrumna, afbrigðilegrar myndunar taugasíma og taugagripla, aukinnar örvunar boða á taugamótum, minni mergslíðrunar og rofs í lagbyggingu barkar (cortical laminar structure) sem veldur afbrigðilegum þroska og starfsemi taugafrumna. Forklínískar rannsóknir í líkönunum af mTOR vanstjórnun í heilanum sýndu að mTOR hemill svo sem everolimus getur lengt lifun, bælt flog, komið í veg fyrir ný flog og komið í veg fyrir ótímabæran dauða. Samantekið er everolimus mjög virkt í þessu taugalíkani hnjóskaherslis og virðist mega rekja ávinning þess til áhrifa á mTORC1 hemlun. Hinsvegar er nákvæmur verkunarháttur við að draga úr flogum í tengslum við hnjóskahersli ekki að fullu skýrður.

Verkun og öryggi

III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog

EXIST-3 (rannsókn CRAD001M2304), slembuð, tvíblind, fjölsetra III. stigs rannsókn á Votubia sem viðbótarmeðferð samanborið við lyfleysu var gerð með þremur samhliða hópum hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát hlutflog. Í rannsókninni voru hlutflog skilgreind sem öll skynflog (sensory) eða hreyfiflog (motor) staðfest með heilarafriti þar sem upphaf á alflogi hafði ekki komið fram á fyrria heilalínuriti. Fyrir þátttöku fengu sjúklingar samhliðameðferð með föstum skömmtum af 1 til 3 flogaveikilyfjum. Rannsóknin var gerð í þremur fösum: 8 vikna áhorfsfasa; 18 vikna tvíblindum kjarnafasa meðferðar með samanburði við lyfleysu (samanstóð af tímabili skammtabreytinga og viðhaldstímabili), framlengingarfasa sem stóð í ≥ 48 vikur þar sem allir sjúklingar fengu Votubia og í ≤ 48 vikur eftir framlengingarfasa þar sem allir sjúklingar fengu Votubia.

Rannsóknin hafði tvo mismunandi sjálfstæða aðalendapunkta: 1) svörunarhlutfall skilgreint sem að minnsta kosti 50% minnkun á tíðni hlutfloga frá grunnlínu á viðhaldstímabilinu í kjarnafasanum; og 2) hlutfallsleg minnkun á tíðni hlutfloga frá grunnlínu á viðhaldstímabilinu í kjarnafasanum.

Aukaendapunktur voru engin flog, hlutfall sjúklinga með minnkun á tíðni floga frá grunnlínu um $\geq 25\%$, dreifing á minnkun á tíðni floga frá grunnlínu ($\leq -25\%$, $> -25\%$ til $< 25\%$; $\geq 25\%$ til $< 50\%$; $\geq 50\%$ til $< 75\%$; $\geq 75\%$ til $< 100\%$; 100%), langtímamat á tíðni floga og heildarmat á lífsgæðum.

Alls var 366 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1,09:1 til að fá lágt lágmarksgildi (LT) af Votubia (á bilinu 3 til 7 ng/ml) (n=117), hátt lágmarksgildi (HT) af Votubia (á bilinu 9 til 15 ng/ml) (n=130) eða lyfleysu (n=119). Miðgildi aldurs hjá heildarþýðinu var 10,1 ár (á bilinu 2,2-56,3; 28,4% < 6 ára, 30,9% 6 til < 12 ára, 22,4% 12 til < 18 ára og 18,3% > 18 ára). Miðgildi meðferðarlengdar var 18 vikur hjá öllum þremur hópunum í kjarnafasanum og 90 vikur (21 mánuður) þegar tekið var tillit til bæði kjarnafasans og framlengingarfasans.

Við grunnlínu fengu 19,4% sjúklinganna staðbundin flog og héldu meðvitund (skynjun áður staðfest með heilalínuriti eða hreyfivirkni), 45,1% fengu staðbundin flog með skertri meðvitund (aðallega án hreyfivirkni), 69,1% fengu staðbundin hreyfiflog (þ.e. staðbundin hreyfiflog með skertri meðvitund og/eða síðkomnum alflogum) og 1,6% fengu útbreidd flog (áður staðfest með heilalínuriti). Við grunnlínu var miðgildi tíðni floga í meðferðarhópunum 35, 38 og 42 flog á 28 dögum hjá Votubia LT, Votubia HT og lyfleysuhópnum, talið í sömu röð. Meirihluti sjúklinganna (67%) höfðu ekki haft ávinning af 5 eða fleiri flogaveikilyfjum fyrir rannsóknina og 41,0% og 47,8% tóku 2 og ≥ 3 flogaveikilyf meðan á rannsókninni stóð. Upplýsingar við grunnlínu sýndu væga til miðlungsmikla vitsmunaskerðingu hjá sjúklingum á aldrinum 6-18 ára (skor 60-70 á the Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, og Socialization Domain Scores).

Niðurstöður verkunar fyrir aðalendapunktinn eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5 **EXIST-3 – Svörunarhlutfall vegna tíðni floga (aðalendapunktur)**

Tölfræði	Votubia		Lyfleysa
	LT markþéttni 3-7 ng/ml N=117	HT markþéttni 9-15 ng/ml N=130	
Svörun – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Svörunarhlutfall 95% CI ^a	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Líkindahlutfall (m. v. lyfleysu)^b	2,21	3,93	
95% CI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-gildi (m. v. lyfleysu) ^c	0,008	$< 0,001$	
Tölfræðilega marktækt skv. aðferð Bonferroni-Holm ^d	Já	Já	
Engin svörun – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a Nákvæmt 95% CI fengið með aðferð Clopper-Pearson

^b Líkindahlutfall og 95% öryggisbil (CI) þess fengið með lagskiptri aðhvarfsgreiningu eftir aldursundirhópum. Líkindahlutfall > 1 er everolimus hópum í hag.

^c p-gildi reiknuð með Cochran-Mantel-Haenszel lagskiptu prófi eftir aldursundirhópum

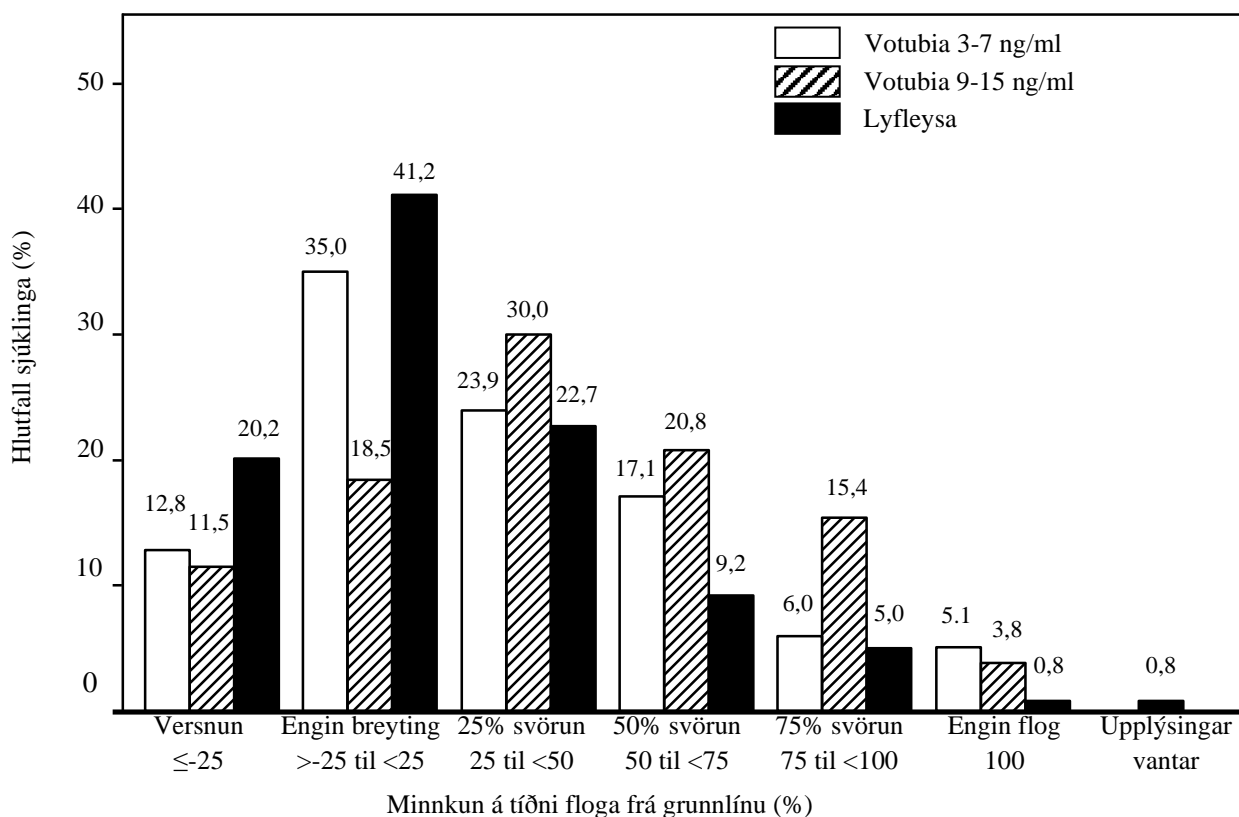
^d Einhliða fjölskyldutengt (Family-wise) villuhlutfall var 2,5%

Samræmanlegar niðurstöður komu fram í stuðningsgreiningu á miðgildi hlutfalls minnkunar á tíðni floga frá grunnlínu (annar aðalendapunktur): 29,3% (95% CI: 18,8; 41,9) hjá Votubia LT hópnum, 39,6% (95% CI: 35,0; 48,7) hjá Votubia HT hópnum og 14,9% (95% CI: 0,1; 21,7) hjá lyfleysuhópnum. P-gildin fyrir yfirburði samanborið við lyfleysu voru 0,003 (LT) og $< 0,001$ (HT).

Hlutfall án floga (hlutfall sjúklinga sem fékk ekki flog meðan á viðhaldstímabili kjarnafasans stóð) var 5,1% (95% CI: 1,9; 10,8) hjá Votubia LT hópnum og 3,8% (95% CI: 1,3; 8,7) hjá Votubia HT hópnum samanborið við 0,8% (95% CI: 0,0; 4,6) hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum.

Hærra hlutfall svörunar var augljóst í öllum flokkum svörunar hjá Votubia LT og HT hópunum samanborið við lyfleysu (mynd 1). Auk þess fengu næstum tvöfalt fleiri sjúklingar í lyfleysuhópnum versnun á flogum samanborið við Votubia LT og HT hópana.

Mynd 1 EXIST-3 – Dreifing á minnkun tíðni floga frá grunnlínu



Jöfn og stöðug verkun everolimus kom fram í öllum undirhópum sem metnir voru með tilliti til aðalendapunkts verkunar eftir: aldursflokkum (tafla 6), kyni, kynþætti og þjóðerni, gerð floga, tíðni floga við grunnlínu, fjölda og tegund á flogaveikilyfjum sem gefin voru samhliða og eðli hnjóskaherslis (æðavöðvafituæxli, SEGA, ástand barkarhnýðis (cortical tuber status)). Áhrif everolimus á krampa hjá ungbörnum/flogakrampa eða á flog í tengslum við Lennox-Gastaut heilkenni hafa ekki verið rannsökuð og ekki hefur verið sýnt fram á áhrif þess við alflogum og hjá einstaklingum án barkarhnýðis.

Tafla 6 EXIST-3 – Hlutfall svörunar við flogum eftir aldri

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

^a Nákvæmt 95% CI fengið með aðferð Clopper-Pearson

^b Engar niðurstöður varðandi verkun liggja fyrir hjá öldruðum

Við lok kjarnafasans héldust heildarlífsgæði hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <11 ára (mæld sem meðalbreyting frá grunnlínu samkvæmt heildarskori í spurningalista QOLCE [Quality Of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire], í báðum hópunum sem fengu Votubia meðferð samanborið við lyfleysuhópin.

Minnkun í tíðni floga hélst á um það bil 2 ára matstímabili. Á grundvelli næmigreiningar þar sem litið var á sjúklinga sem hættu á everolimus fyrir tímann sem að þeir hefðu ekki svarað meðferð kom fram svörunarhlutfall sem var 38,4% (95% CI: 33,4; 43,7) eftir útsetningu fyrir everolimus í 1 ár og 44,4% (95% CI: 38,2; 50,7) eftir útsetningu í 2 ár.

III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með SEGA

EXIST-1 (rannsókn CRAD001M2301), sem var slembuð, tvíblind, fjölsetra III. stigs rannsókn, þar sem Votubia var borið saman við lyfleysu, var gerð hjá sjúklingum með SEGA, óháð aldri. Sjúklingunum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1, þannig að þeir fengu annaðhvort Votubia eða lyfleysu í sömu mynd. Til að uppfylla skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni þurfti að vera til staðar að minnsta kosti ein SEGA meinsemd með lengsta þvermál $\geq 1,0$ cm, samkvæmt segulómum (samkvæmt mati á geislagreiningarrannsókn á viðkomandi rannsóknarsetri). Til að uppfylla skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni þurfti auk þess að vera til staðar staðfestur vöxtur SEGA samkvæmt raðbundnum myndgreiningarrannsóknum, tilvist nýrra SEGA meinsemda með lengsta þvermál $\geq 1,0$ cm, eða nýtilkomið eða versnandi vatnshöfuð (hydrocephalus).

Aðalendapunktur verkunar var svörunarhlutfall SEGA samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt. Greiningin var lagskipt eftir því hvort notuð voru ensímhvetjandi flogaveikilyf þegar slembiröðunin fór fram (já/nei).

Lykilaukaendapunktur voru, samkvæmt stigskiptri rannsóknarröð (hierarchal order of testing) raunbreyting á heildartíðni floga á hverju 24 klst. heilalínuriti, frá upphafi fram að 24. viku, tími fram að versnun SEGA og hlutfall svörunar m.t.t. sára á húð.

Alls var 117 sjúklingum slembiraðað, 78 fengu Votubia og 39 fengu lyfleysu. Almennt var gott jafnvægi milli meðferðarhópanna tveggja með tilliti til lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna í upphafi og sögu um fyrri meðferðir við SEGA. Í heildarþýðinu voru 57,3% sjúklinganna karlar og 93,2% af hvíta kynstofninum. Miðgildi aldurs heildarþýðisins var 9,5 ár (aldursbilið í Votubia-hópnum var: 1,0 til 23,9; aldursbilið í lyfleysuhópnum var: 0,8 til 26,6), 69,2% sjúklinganna voru á aldrinum 3 til <18 ára og 17,1% voru <3 ára þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni.

Af þeim sjúklingum sem voru skráðir í rannsóknina voru 79,5% með SEGA báðum megin (bilateral), 42,7% voru með ≥ 2 SEGA markmeinsemdir (target lesions), 25,6% voru með vaxtarbælingu (inferior growth), 9,4% voru með vísbendingar um djúpa íferð í starfsvef (deep parenchymal invasion), hjá 6,8% var vísbending um vatnshöfuð samkvæmt röntgenmynd og 6,8% höfðu áður gengist undir skurðaðgerð í tengslum við SEGA. 94,0% voru með sár á húð í upphafi rannsóknar og 37,6% voru með mark (target) æðavöðvafituæxlismeinsemdir í nýrum (að minnsta kosti eitt æðavöðvafituæxli ≥ 1 cm þar sem þvermálið var lengst).

Miðgildi blindaðs meðferðartíma í rannsókninni var 9,6 mánuðir (á bilinu: 5,5 til 18,1) hjá sjúklingum sem fengu Votubia og 8,3 mánuðir (á bilinu: 3,2 til 18,3) hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Niðurstöður sýndu að Votubia hafði yfirburði yfir lyfleysu með tilliti til aðalendapunktsins, bestu heildarsvörunar SEGA ($p < 0,0001$). Svörunarhlutfall var 34,6% (95% CI: 24,2; 46,2) í hópnum sem fékk Votubia samanborið við 0% (95% CI: 0,0; 9,0) í lyfleysuhópnum (tafla 7). Auk þess minnkaði rúmmál heilahólfa hjá öllum 8 sjúklingunum sem fengu Votubia og sem voru með vísbendingu um vatnshöfuð, samkvæmt röntgenmynd í upphafi.

Sjúklingar sem upphaflega fengu lyfleysu fengu að skipta yfir í everolimus þegar SEGA tók að versna og þegar komið hafði í ljós að meðferð með everolimus hafði yfirburði yfir lyfleysu. Öllum sjúklingum sem fengu a.m.k. einn skammt af everolimus var fylgt eftir þar til notkun lyfsins var hætt eða þar til rannsókn var lokið. Í lokagreiningunni var miðgildi útsetningartíma 204,9 vikur (á bilinu: 8,1 til 253,7). Besta heildarsvörunartíðni SEGA hafði aukist í 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0) í lokagreiningunni.

Enginn sjúklingur þurfti á skurðaðgerð að halda vegna SEGA meðan á rannsókninni stóð.

Tafla 7 **EXIST-1 – SEGA svörun**

	Aðalgreining ³			Lokagreining ⁴
	Votubia N=78	Lyfleysa N=39	p-gildi	Votubia N=111
Svörunarhlutfall SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Besta heildarsvörun SEGA - (%)				
Svörun	34,6	0		57,7
Stöðugur sjúkdómur	62,8	92,3		39,6
Sjúkdómsversnun	0	7,7		0
Ekki hægt að meta	2,6	0		2,7

¹ samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt

² Svörun SEGA var staðfest með endurteknu skanni. Svörun var skilgreind sem :
 $\geq 50\%$ minnkun á samantölum rúmmáli SEGA miðað við upphafsgildi, ásamt engri ótvíræðri versnun á SEGA meinsemdum sem ekki voru markmeinsendir (non-target lesions), ásamt því að ekki væru til staðar ný SEGA ≥ 1 cm þar sem þvermálið var lengst, ásamt því að ekki væri til staðar nýtilkomið eða versnandi vatnshöfuð

³ Aðalgreining fyrir tvíblint tímabil

⁴ Lokagreining tekur til sjúklinga sem skiptu yfir úr lyfleysuhópnum; miðgildi útsetningartíma fyrir everolimus er 204,9 vikur

Samræmi var í verkun meðferðar milli allra undirhópanna sem metnir voru (þ.e. þeir sem notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf samanborið við þá sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, kyn og aldur) í aðalgreiningunni.

Á tvíblinda tímabilinu var minnkað rúmmál SEGA augljóst á fyrstu 12 vikum meðferðarinnar með Votubia: 29,7% (22/74) sjúklinga voru með $\geq 50\%$ minnkun á rúmmáli og 73,0% (54/74) voru með $\geq 30\%$ minnkun á rúmmáli. Viðvarandi minnkun var greinileg á 24. viku, 41,9% (31/74) sjúklinga voru með $\geq 50\%$ minnkun og 78,4% (58/74) sjúklinga með $\geq 30\%$ minnkun á rúmmáli SEGA.

Hjá þeim sem fengu everolimus (N=111) í rannsókninni þ. á m. sjúklingar sem skiptu yfir úr lyfleysuhópnum var æxlissvörun sem hófst strax eftir 12 vikna meðferð með everolimus viðvarandi við síðari tímapakta. A.m.k. 50% minnkun á SEGA rúmmáli var hjá 45,9% (45/98) sjúklinga eftir 96 vikna meðferð með everolimus og hjá 62,1% (41/66) sjúklinga eftir 192 vikna meðferð. Einnig varð a.m.k. 30% minnkun á SEGA rúmmáli hjá 71,4% (70/98) sjúklinga eftir 96 vikna meðferð með everolimus og hjá 77,3% (51/66) sjúklinga eftir 192 vikna meðferð.

Greining á fyrsta lykilaukaendapunkti, breytingu á tíðni krampa, var ekki afgerandi, því var ekki hægt að fullyrða formlega að niðurstöður varðandi tvo síðari aukaendapunkta (tíma fram að sjúkdómsversnun SEGA og svörunarhlutfall sára á húð) væru tölfraðilega marktækar þrátt fyrir að jákvæðar niðurstöður kæmu fram varðandi þá.

Miðgildi tíma fram að versnun SEGA, samkvæmt geislafræðilegu endurmati, sem fór fram miðlægt, náðist í hvorugum meðferðarhópnum. Sjúkdómsversnun kom einungis fram hjá hópnum sem fékk lyfleysu (15,4%; $p=0,0002$). Áætluð tíðni þess að ekki hafði orðið sjúkdómsversnun eftir 6 mánuði var 100% hjá þeim sem fengu Votubia og 85,7% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Langtímaeftirfylgni hjá

sjúklingum sem fengu everolimus eftir slembiröðun og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu eftir slembiröðun og skiptu svo yfir í everolimus sýndi fram á varanlega svörun.

Þegar aðalgreiningin var gerð með Votubia kom fram klínískt marktæk bæting á svörun sára í húð ($p=0,0004$) þar sem svörunarhlutfallið var 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) hjá þeim sem fengu Votubia og 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í lokagreiningunni jókst svörun við húðmeinsendum í 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

II. stigs rannsókn hjá sjúklingum með SEGA

Gerð var framvirk, opin II stigs rannsókn með stökum armi (rannsókn CRAD001C2485) til að meta öryggi og verkun Votubia hjá sjúklingum með SEGA. Staðfestur vöxtur SEGA samkvæmt raðbundnum myndgreiningarrannsóknum var skilyrði fyrir þátttöku.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á rúmmáli SEGA á 6 mánaða grundvallarmeðferðartímabili, samkvæmt óháðu geislafræðilegu endurmati sem fór fram miðlægt. Að loknu grundvallarmeðferðartímabilinu gátu sjúklingarnir tekið þátt í framhaldshluta rannsóknarinnar, þar sem rúmmál SEGA var mælt á 6 mánaða fresti.

Samtals fengu 28 sjúklingar meðferð með Votubia. Miðgildi aldurs var 11 ár (á bilinu 3 til 34), 61% karlmenn, 86% af hvíta kynstofninum. Þrettán sjúklingar (46%) voru með afleidd (secondary) minni SEGA, þar af 12 í gagnstæðu heilahólfi.

Rúmmál frum (primary) SEGA hafði minnkað á 6. mánuði miðað við upphafsgildi ($p<0,001$ [sjá töflu 8]). Ekki komu fram nýjar meinsemdir hjá neinum sjúklingi, versnun vatnshöfuðs (hydrocephalus) eða aukinn innankúpuþrýstingur og enginn þurfti á skurðaðgerð eða annarri meðferð við SEGA að halda.

Tafla 8 Breyting á rúmmáli frum SEGA yfir tíma

Rúmmál SEGA (cm ³)	Óháð endurmat sem fór fram miðlægt						
	Upphafsgildi n=28	6 mánuðir n=27	12 mánuðir n=26	24 mánuðir n=24	36 mánuðir n=23	48 mánuðir n=24	60 mánuðir n=23
Rúmmál frumæxlis							
Meðaltal (staðalfrávik)	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)
Miðgildi	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Bil	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,20 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
Minnkun frá upphafsgildi							
Meðaltal (staðalfrávik)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Miðgildi		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Bil		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0,00 – 10,96	-0,74 – 9,84
Minnkun frá upphafsgildi í prósentum, 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)
Engin breyting		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Aukning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Áreiðanleiki og samkvæmni aðalgreiningar var studd með niðurstöðum varðandi:

- breytingu á rúmmáli frum (primary) SEGA samkvæmt mati rannsóknarlæknis á rannsóknarsetri ($p < 0,001$), hjá 75,0% sjúklinganna minnkaði rúmmálið um $\geq 30\%$ og hjá 39,3% þeirra um $\geq 50\%$
- breytingu á heildarrúmmáli SEGA samkvæmt óháðu endurmati sem fór fram miðlægt ($p < 0,001$) eða samkvæmt mati rannsóknarlæknis á rannsóknarsetri ($p < 0,001$).

Einn sjúklingur náði fyrirfram skilgreindu viðmiði fyrir meðferðarárangri ($>75\%$ minnkun SEGA rúmmáls) og var tímabundið tekinn af rannsóknarlyfinu. Hins vegar var augljóst að SEGA var byrjað að vaxa á ný við næsta mat sem var eftir 4,5 mánuði og meðferðin var þá hafin á ný.

Langtímaeftirfylgni í að miðgildi 67,8 mánuði (á bilinu: 4,7 til 83,2) sýndi viðvarandi verkun.

Aðrar rannsóknir

Munnbólga er algengasta aukaverkunin sem tilkynnt hefur verið fyrir sjúklinga á meðferð með Votubia (sjá kafla 4.4 og 4.8). Í rannsókn með stökum armi, eftir markaðssetningu, hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein ($N=92$), var staðbundin meðferð með dexamethasoni 0,5 mg/5 ml mixtúru án alkóhóls, gefin sjúklingum sem munnskol (4 sinnum á dag fyrstu 8 vikur meðferðar) við upphaf meðferðar með Afinitor (everolimus, 10 mg/sólarhring) ásamt exemestani (25 mg/sólarhring) til að minnka tíðni og alvarleika munnbólgu. Tíðni munnbólgu af ≥ 2 stigi eftir 8 vikur var 2,4% ($n=2/85$ sjúklingum sem hægt var að meta) sem er lægri en greint hefur verið frá áður. Tíðni munnbólgu af 1. stigi var 18,8% ($n=16/85$) og engin tilvik munnbólgu af 3. eða 4. stigi voru tilkynnt. Heildaröryggisupplýsingar í þessari rannsókn voru í samræmi við það sem staðfest er fyrir everolimus í krabbameinsmeðferð og meðferð við hjúskahersli (TSC) að undantekinni tíðni hvítsveppasýkingar í munnnum sem var örlítið aukin og var tilkynnt um hjá 2,2% ($n=2/92$) sjúklinga.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Votubia hjá öllum undirhópum barna við æðavöðvafituæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Markaðsleyfishafi hefur lokið við „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir Votubia við þrálátum flogum í tengslum við hjúskahersli (tuberous sclerosis complex). Samantekt á eiginleikum lyfsins hefur verið uppfærð og inniheldur nú niðurstöður rannsókna á Votubia hjá börnum (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, er miðgildi tíma að hámarksþéttni (C_{max}) everolimus 1 klst., eftir daglega gjöf 5 mg og 10 mg af everolimus á fastandi maga eða með léttum fitusnauðum mat. Hámarksþéttni er skammtaháð milli 5 og 10 mg. Everolimus er hvarfefni og í meðallagi öflugur hemill á PgP.

Áhrif matar

Hjá heilbrigðum einstaklingum drógu fituríkar máltíðir úr almennri útsetningu fyrir 10 mg töflum af Votubia (samkvæmt mælingum á AUC) um 22% og úr hámarksblóðþéttni C_{max} um 54%. Fitusnauðar máltíðir lækkuðu AUC gildi um 32% og C_{max} um 42%.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem tóku stakan 9 mg skammt (3 x 3 mg) af Votubia dreifitöflum í dreifu lækkuðu fituríkar máltíðir AUC um 11,7% og hámarksblóðþéttni C_{max} um 59,8%. Fitusnauðar máltíðir lækkuðu AUC gildi um 29,5% og C_{max} um 50,2%.

Matur hafði hins vegar engin greinileg áhrif á sambandið milli þéttni og tíma, eftir frásög, 24 klst. eftir skammt af hvoru lyfjaforminu fyrir sig.

Afstætt aðgengi/jafngildi

Í rannsókn á afstæðu aðgengi var AUC_{0-inf} fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur, þegar þær voru gefnar sem dreifa í vatni, jafngilt og fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur, þegar þær voru gefnar á óbreyttu formi (intact), og C_{max} fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur í dreifu var 72% af 5 x 1 mg everolimus töflum á óbreyttu formi.

Í jafngildisrannsókn var AUC_{0-inf} fyrir 5 mg dreifitöflur, þegar þær voru gefnar sem dreifa í vatni, jafngilt og fyrir 5 x 1 mg everolimus töflur á óbreyttu formi, og C_{max} fyrir 5 mg dreifitöflur í dreifu var 64% af 5 x 1 mg everolimus töflum á óbreyttu formi.

Dreifing

Blóð/plasma hlutfall everolimus, sem er þéttiháð á bilinu 5 til 5.000 ng/ml, er 17% til 73%. Um það bil 20% af þéttni everolimus í heilblóði takmarkast við plasma hjá krabbameinssjúklingum sem fá 10 mg af Votubia á sólarhring. Próteinbinding í plasma er um það bil 74% bæði hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, var miðlægt dreifingarrúmmál (V_d) 191 l og hliðlægt dreifingarrúmmál (V_d) 517 l.

Forklínískar rannsóknir á rottum benda til þess að:

- upptaka everolimus í heila sé hröð og í kjölfarið hægt útflæði
- geislavirk umbrotsefni [3H]everolimus fari ekki marktækt yfir blóð-heilaþröskuld
- magn everolimus sem berist í heila sé skammtaháð, sem er í samræmi við kenninguna um mettun útflæðisdæluunar í þekjuvefsfrumum háráða í heila
- samhliða notkun PgP-hemilsins ciclosporins, auki útsetningu fyrir everolimus í heilaberki, sem er í samræmi við hömlun á PgP við blóð-heilaþröskuld.

Engar klínískar upplýsingar er til um dreifingu everolimus í mannsheilanum. Forklínískar rannsóknir á rottum sýndu dreifingu í heilann eftir gjöf bæði í bláæð og til inntöku.

Umbrot

Everolimus er hvarfefni fyrir CYP3A4 og PgP. Eftir inntöku er everolimus aðalefnið í blóði. Sex meginumbrotsefni everolimus hafa greinst í blóði hjá mönnum, þ. á m. þrjú mónóhýdroxyleruð umbrotsefni, tvö efni þar sem hringurinn hefur opnast með vatnsrofi og fosfatidýlkólíntengt everolimus. Þessi umbrotsefni greindust einnig hjá dýrum í rannsóknum á eiturverkunum og sýndu um það bil 100 falt minni virkni en everolimus. Því er everolimus talið standa fyrir meirihluta lyfjafræðilegrar heildarvirkni.

Brotthvarf

CL/F everolimus eftir 10 mg daglegan skammt, hjá sjúklingum með langt genginn æxlisvöxt, var að meðaltali 24,5 l/klst. Helmingunartími brotthvarfs everolimus var að meðaltali um það bil 30 klukkustundir.

Engar sértækar rannsóknir á útskilnaði hafa verið gerðar hjá krabbameinssjúklingum, hins vegar eru fyrirliggjandi upplýsingar úr rannsóknum hjá sjúklingum sem gengist hafa undir líffærafræðslu. Eftir gjöf staks skammts af geislamerktu everolimus samhliða ciclosporini, komu 80% af geislavirkninni fram í saur, en 5% í þvagi. Upprunalega lyfið greindist hvorki í þvagi né saur.

Lyfjahvörf við jafnvægi

Eftir að sjúklingar með langt genginn æxlisvöxt fengu everolimus, var $AUC_{0-\tau}$ við jafnvægi skammtaháð þegar daglegur skammtur var á bilinu 5 til 10 mg. Jafnvægi náðist innan 2^o vikna. Hámarksþéttni (C_{max}) er skammtaháð á bilinu 5-10 mg. t_{max} á sér stað 1 til 2 klst. eftir gjöf skammtsins. Marktæk fylgni var á milli $AUC_{0-\tau}$ og lægstu þéttni fyrir skammtagjöf við jafnvægi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lagt var mat á öryggi, þolanleika og lyfjahvörf Votubia í tveimur rannsóknum á stökum skammti af Votubia töflum hjá 8 og 34 fullorðnum einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í fyrri rannsókninni var meðaltal AUC fyrir everolimus hjá 8 einstaklingum með í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) tvöfalt hærra en hjá 8 einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í seinni rannsókninni hjá 34 einstaklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi, samanborið við eðlilega einstaklinga, var 1,6 föld aukning á útsetningu (þ.e. AUC_{0-inf}) hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh A) skerta lifrarstarfsemi, 3,3 föld aukning hjá einstaklingum með í meðallagi mikið (Child-Pugh B) skerta lifrarstarfsemi og 3,6 föld aukning hjá einstaklingum með verulega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi.

Eftirlíkingar af lyfjahvörfum eftir endurtekna skammta styðja skammtaráðleggingar, sem byggjast á stöðu Child-Pugh, hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna tveggja er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá hópi 170 sjúklinga með langt genginn æxlisvöxt, greindust engin marktæk áhrif kreatínínúthreinsunar (25-178 ml/mín.) á CL/F fyrir everolimus. Skert nýrnastarfsemi eftir líffæraígræðslu (kreatínínúthreinsun á bilinu 11-107 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf everolimus hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir líffæraígræðslu.

Börn

Hjá sjúklingum með SEGA, var C_{min} fyrir everolimus um það bil í réttu hlutfalli við skammtinn á skammtabilinu frá 1,35 mg/m² til 14,4 mg/m².

Hjá sjúklingum með SEGA voru C_{min} gildin fyrir rúmfræðilegt meðaltal (geometric mean) stöðluð yfir í mg/m² skammt hjá sjúklingum <10 ára og 10-18 ára 54% og 40%, talið í sömu röð, lægri en gildin sem komu fram hjá fullorðnum (>18 ára), sem bendir til þess að úthreinsun everolimus sé meiri hjá yngri sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum <3 ára (n=13) benda til þess að úthreinsun aðlöguð fyrir líkamsyfirborð (BSA-normalised clearance) sé um það bil tvöfalt meiri hjá sjúklingum með lítið líkamsyfirborð (líkamsyfirborðið er 0,556 m²) en hjá fullorðnum. Því er gert ráð fyrir því að jafnvægi náist fyrr hjá sjúklingum <3 ára (sjá kafla 4.2 varðandi skammtaráðleggingar).

Lyfjahvörf everolimus hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum yngri en 1 árs. Þó hefur verið tilkynnt um að virkni CYP3A4 minnki við fæðingu og aukist á fyrsta aldursári, sem gæti haft áhrif á úthreinsun hjá þeim sjúklingahópi.

Greining á lyfjahvörfum hjá þýði hjá 111 sjúklingum með SEGA á aldrinum frá 1,0 til 27,4 ára (meðtaldir 18 sjúklingar á aldrinum 1 árs til yngri en 3 ára með líkamsyfirborð 0,42 m² til 0,74 m²) sýndi að úthreinsun aðlöguð fyrir líkamsyfirborð (BSA-normalised clearance) er almennt meiri hjá yngri sjúklingum. Eftirlíking af lyfjahvörfum hjá þýði sýndi að nauðsynlegt væri að gefa upphafsskammtinn 7 mg/m² til að ná C_{min} innan bilsins 5 til 15 ng/ml hjá sjúklingum yngri en 3 ára. Því er stærri upphafsskammtur, 7 mg/m², ráðlagður hjá sjúklingum með SEGA á aldrinum 1 árs til yngri en 3 ára (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog sem fengu Votubia dreifitöflur kom fram tilhneiging fyrir lægra C_{min} stöðluðu yfir í skammt (sem mg/m²) hjá yngri sjúklingum. Miðgildi C_{min} staðlað yfir í mg/m² skammt var lægra hjá yngri aldurshópum sem bendir til að úthreinsun everolimus (stöðluð eftir líkamsyfirborði) sé meiri hjá yngri sjúklingum.

Þéttni Votubia var rannsökuð hjá 9 sjúklingum á aldrinum 1 til <2 ára með hnjóskahersli og þrálát flog. Gefnir voru 6 mg/m² skammtar (heildarskammtar á bilinu 1-5 mg) og varð lágmarkspéttni á milli 2 og 10 ng/ml (miðgildi 5 ng/ml; samtals >50 mælingar). Engin gögn liggja fyrir hjá sjúklingum yngri en 1 árs með flog í tengslum við hnjóskahersli.

Aldraðir

Í mati á lyfjahvörfum hjá hópi krabbameinssjúklinga greindust engin marktæk áhrif aldurs (27-85 ára) á úthreinsun everolimus eftir inntöku.

Kynþáttur

Úthreinsun eftir inntöku (oral clearance (CL/F)) er svipuð hjá japönskum krabbameinssjúklingum og krabbameinssjúklingum af hvíta kynstofninum, með svipaða lifrarstarfsemi. Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa er úthreinsun eftir inntöku (CL/F) að meðaltali 20% meiri hjá svörtum sjúklingum sem gengist hafa undir lifrarígræðslu.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hjá sjúklingum með hnjóskahersli og þrálát flog sýndi skilyrt aðhvarfsgreining (conditional logistic regression analysis) á grundvelli kjarnafasa rannsóknarinnar CRAD001M2304 til að meta líkindi svörunar við flogum á móti lagskiptri TN-C_{min} greiningu (Time Normalized(TN)-C_{min}) eftir aldursundirhópum að tvöföldun TN-C_{min} tengdist 2,172-faldri aukningu (95% CI: 1,339; 3,524) á líkum á svörun á TN-C_{min} bilinu frá 0,97 ng/ml til 16,40 ng/ml sem var skoðað. Tíðni floga við grunnlínu var marktækur þáttur í svörun við flogum (með líkindahlutfallið 0,978 [95% CI: 0,959; 0,998]). Þessi niðurstaða var í samræmi við niðurstöður úr línulegri aðhvarfsgreiningu sögðu fyrir um log-gildi tíðni floga meðan á viðhaldstímabili kjarnafasa stóð sem bentu til þess að tvöföld aukning TN-C_{min} leiddi til tölfræðilega marktækra 28% minnkunar (95% CI: 12%; 42%) í tíðni floga. Tíðni floga við grunnlínu og TN-C_{min} voru marktækir þættir ($\alpha=0,05$) við að segja fyrir um tíðni floga í línulegri aðhvarfsgreiningu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lagt var mat á öryggi everolimus í forklínískum rannsóknum á músum, rottum, smásvínunum, öpum og kanínum. Helstu marklíffærin voru kynfæri karlkyns og kvenkyns dýra (hrörnun í eistnapíplum, minnkað sæðisinnihald í eistnalyppum og hrörnun legs) hjá mörgum tegundum; lungu (fjölgun átrumna í lungnablöðrum) hjá rottum og músum; bris (losun smákorna (degranulation) hjá öpum og blöðrumyndun (vacuolation) í umfrymi útkirtilfrumna hjá smásvínunum og hrörnun eyjafrumna hjá öpum) og augu (lenticular anterior suture line opacities) hjá rottum eingöngu. Minniháttar breytingar sáust í nýrum hjá rottum (aukning á aldurstengdu lipofuscini í pípluþekju, aukning á blöðrunýrum (hydronephrosis)) og músum (versnun undirliggjandi skemmda). Ekkert kom fram sem benti til eiturverkana á nýru hjá öpum eða smásvínunum.

Everolimus virtist sjálfkrafa valda versnun á undirliggjandi sjúkdómum (langvinnri hjartavöðvabólgu hjá rottum, coxsackie veirusýkingu í plasma og hjarta hjá öpum, hnýslasótt (coccidian infestation) í meltingarvegi smásvína, áhrifum á húð hjá músum og öpum). Þessar niðurstöður sáust yfirleitt við almenna (systemic) þéttni sem var innan ráðlagðrar þéttni eða yfir henni, nema hjá rottum þar sem þær sáust við þéttni undir ráðlagðri þéttni vegna mikillar dreifingar í vefi.

Í rannsóknum á frjósemi hjá karlkyns rottum, varð formgerð eistna fyrir áhrifum af 0,5 mg/kg og stærri skömmtum, minnkun varð á hreyfigetu sáðfrumna, sáðfrumum fækkaði og testósteróngildi í plasma voru lækkuð við 5 mg/kg, sem er innan ráðlagðrar þéttni og sem dregur úr frjósemi hjá karlkyns rottum. Niðurstöður bentu til þess að um afturkræfar breytingar gæti verið að ræða.

Í æxlunarrannsóknum á rottum komu ekki fram áhrif á frjósemi hjá kvenkyns rottum. Hins vegar leiddi inntaka $\geq 0,1$ mg/kg skammts af everolimus hjá kvenkyns rottum (u.þ.b 4% af AUC_{0-24 klst.} hjá sjúklingum sem fá 10 mg skammt daglega) til aukinnar tíðni missis fyrir hreiðrun.

Everolimus fór yfir fylgju og hafði eiturverkanir á fóstur. Hjá rottum hafði everolimus eiturverkanir á fósturvísu/fóstur við almenna útsetningu sem var minni en af meðferðarskömmtum. Þetta lýsti sér með fósturlátum og minnkuðum fósturþunga. Tíðni frávíka og vanskapana á beinagrind (t.d. skarð í bringubeini) var aukin við 0,3 til 0,9 mg/kg. Hjá kanínum komu eiturverkanir á fósturvísu fram með aukningu á síðbúinni fósturvisnun (resorption).

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum rottum, tóku almennar (systemic) eiturverkanir til minnkaðrar þyngdaraukningar, minnkaðrar neyslu fæðu og seinkun sumra þroskamerkja, þar sem bati náðist að fullu eða að einhverju leyti, eftir að skömmtun var hætt. Burtséð frá hugsanlegri undantekningu sem var áhrif á augastein sem var bundin við rottur (þar sem ung dýr virtust vera næmari) virðist sem enginn marktækur munur sé á næmni ungra dýra fyrir aukaverkunum everolimus samanborið við fullorðin dýr. Rannsóknir á eiturverkunum hjá ungum öpum sýndi engar mikilvægar eiturverkanir.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni sem tóku til mikilvægra endapunkta varðandi eiturverkanir á erfðaeftni sýndu ekkert sem benti til sundrunaráhrifa eða stökkbreytingaáhrifa. Gjöf everolimus í allt að 2 ár benti ekki til neinna krabbameinsvaldandi áhrifa hjá músum og rottum af allt að stærstu skömmtum, sem samsvarar 4,3 faldri og 0,2 faldri áætlaðri klínískri útsetningu hjá hvorri dýrategund fyrir sig.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Bútýltengt hýdroxýtólúen (E321)

Magnesiumsterat

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósi

Krospóvídón af tegund A

Mannítól

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Votubia 1 mg dreifitöflur

2 ár.

Votubia 2 mg dreifitöflur

3 ár.

Votubia 3 mg dreifitöflur

3 ár.

Votubia 5 mg dreifitöflur

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika dreifu sem tilbúin er til notkunar í 30 mínútur þegar notuð er munngjafarsprauta eða 60 mínútur þegar notað er lítið glas. Gefa verður dreifuna um leið og hún hefur verið útbúin. Ef hún er ekki gefin innan 30 mínútna frá því hún var útbúin þegar notuð er munngjafarsprauta eða 60 mínútna þegar notað er lítið glas verður að farga dreifunni og útbúa verður nýja dreifu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/pólýamíð/ál/PVC rifgötuð stakskammtapynna sem inniheldur 10 x 1 dreifitöflu.

Votubia 1 mg dreifitöflur

Pakkning inniheldur 30 x 1 dreifitöflu.

Votubia 2 mg dreifitöflur

Pakkningar innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 dreifitöflu.

Votubia 3 mg dreifitöflur

Pakkningar innihalda 30 x 1 eða 100 x 1 dreifitöflu.

Votubia 5 mg dreifitöflur

Pakkningar innihalda 30 x 1 eða 100 x 1 dreifitöflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun

Þegar notuð er munngjafarsprauta

Setjið ávísaðan skammt af *Votubia* dreifitöflum í 10 ml munngjafarsprautu sem kvörðuð er með 1 ml millibili. Ekki má setja meira en samtals 10 mg af *Votubia* dreifitöflum í hverja sprautu og nota til þess að hámarki 5 dreifitöflur. Ef nota þarf stærri skammt eða fleiri töflur á að útbúa aðra sprautu. Ekki má brjóta eða mylja dreifitöflurnar. Dragið um það bil 5 ml af vatni og 4 ml af lofti upp í sprautuna. Setjið sprautuna með fyllingunni í ílát (þannig að oddurinn vísi upp) í 3 mínútur, þar til *Votubia* dreifitöflurnar eru orðnar að dreifu. Hvolfið sprautunni varlega 5 sinnum rétt fyrir gjöf. Eftir að dreifan sem hefur verið útbúin er gefin skal draga upp í sömu sprautu um það bil 5 ml af vatni og 4 ml af lofti og hvirfla innihaldinu þannig að þær agnir sem eftir eru í sprautunni verði að dreifu. Gefið allt innihald sprautunnar.

Þegar notað er lítið glas

Setjið ávísaðan skammt af *Votubia* dreifitöflum í lítið glas (hámarksstærð 100 ml) með um það bil 25 ml af vatni. Ekki má setja meira en samtals 10 mg af *Votubia* dreifitöflum í hvert glas og nota til þess að hámarki 5 dreifitöflur. Ef nota þarf stærri skammt eða fleiri töflur á að útbúa annað glas til viðbótar. Ekki má brjóta eða mylja dreifitöflurnar. Bíða verður í 3 mínútur eftir að dreifan verði til. Hrærið varlega í glasinu með skeið og gefið síðan lyfið strax. Eftir að dreifan sem hefur verið útbúin hefur verið gefin skal bæta við 25 ml af vatni og hræra með sömu skeiðinni til að þær agnir sem eftir eru í glasinu verði að dreifu. Gefið á allt innihald glassins.

Ítarlegar notkunarleiðbeiningar með skýringarmyndum eru aftast í fylgiseðlinum „Notkunarleiðbeiningar“.

Mikilvægar upplýsingar fyrir umönnunaraðila

Ekki er vitað hversu mikið magn af everolimus frásogast um húð. Því er umönnunaraðilum ráðlagt að forðast snertingu við dreifuna. Þvo skal hendur vandlega fyrir og eftir að dreifan hefur verið útbúin.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Votubia 1 mg dreifitöflur

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dreifitöflur

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dreifitöflur

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dreifitöflur

EU/1/11/710/014-015

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 02. september 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLUL OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 2,5 mg töflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

10 x 1 tafla
30 x 1 tafla
100 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 2,5 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 2,5 mg töflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 5 mg töflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

30 x 1 tafla
100 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 5 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 5 mg töflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 10 mg töflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

10 x 1 tafla
30 x 1 tafla
100 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 10 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 10 mg töflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 1 mg dreifitöflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 1 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla

30 x 1 dreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Leysa verður töflurnar upp í vatni fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/710/016 30 x 1 dreifitafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 1 mg dreifitöflur, skammstöfunin [dreifit.] samþykkt ef þörf krefur vegna tæknilegra ástæðna

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 1 mg dreifitöflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 2 mg dreifitöflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 2 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla

10 x 1 dreifitafla
30 x 1 dreifitafla
100 x 1 dreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Leysa verður töflurnar upp í vatni fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 2 mg dreifitöflur, skammstöfunin [dreifit.] samþykkt ef þörf krefur vegna tæknilegra ástæðna

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 2 mg dreifitöflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 3 mg dreifitöflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 3 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla

30 x 1 dreifitafla
100 x 1 dreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Leysa verður töflurnar upp í vatni fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/710/012	30 x 1 dreifitafla
EU/1/11/710/013	100 x 1 dreifitafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 3 mg dreifitöflur, skammstöfunin [dreifit.] samþykkt ef þörf krefur vegna tæknilegra ástæðna

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 3 mg dreifitöflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Votubia 5 mg dreifitöflur
everolimus

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 5 mg everolimus.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla

30 x 1 dreifitafla
100 x 1 dreifitafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Leysa verður töflurnar upp í vatni fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/710/014	30 x 1 dreifitafla
EU/1/11/710/015	100 x 1 dreifitafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Votubia 5 mg dreifitöflur, skammstöfunin [dreifit.] samþykkt ef þörf krefur vegna tæknilegra ástæðna

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Votubia 5 mg dreifitöflur
everolimus

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Votubia 2,5 mg töflur
Votubia 5 mg töflur
Votubia 10 mg töflur
everolimus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um **Votubia** og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota **Votubia**
3. Hvernig nota á **Votubia**
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á **Votubia**
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um **Votubia** og við hverju það er notað

Votubia er lyf gegn æxlum sem getur hindrað vöxt ákveðinna frumna í líkamanum. Það inniheldur virka efnið everolimus sem getur dregið úr stærð æxla í nýrum sem kallast æðavöðvafituæxli (renal angiomyolipomas) og heilaæxla sem kallast SEGA (subependymal giant cell astrocytomas). Þessi æxli eru af völdum erfðagalla sem kallast hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex).

Votubia töflur eru notaðar til meðhöndlunar á:

- hnjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum hjá fullorðnum sem ekki þurfa að gangast undir skurðaðgerð tafarlaust.
- SEGA í tengslum við hnjóskahersli hjá fullorðnum og börnum sem ekki geta gengist undir skurðaðgerð.

2. Áður en byrjað er að nota **Votubia**

Ef þú ert á meðferð við hnjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum, er **Votubia** einungis ávísað af læknum með reynslu af meðferð sjúklinga með hnjóskahersli.

Ef þú ert á meðferð við SEGA í tengslum við hnjóskahersli, er **Votubia** einungis ávísað af læknum með reynslu af meðferð sjúklinga með SEGA og aðgang að blóðrannsóknnum sem mæla magn **Votubia** í blóði.

Fylgdu öllum fyrirmælum læknisins vandlega. Þau gætu verið frábrugðin þeim almennu upplýsingum sem eru í þessum fylgiseðli. Ef þú hefur einhverjar spurningar um **Votubia** eða hvers vegna því hefur verið ávísað fyrir þig, skaltu leita upplýsinga hjá læknum.

Ekki má nota Votubia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir everolimus, skyldum lyfjum svo sem sirolimus eða temsirolimus, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
Ef þú hefur áður fengið ofnæmisviðbrögð skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Votubia er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur einhvern tíma fengið einhvern sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina. Ef svo er gæti lækirinn þurft að ávísar annarri skammtastærð af Votubia eða stöðva meðferðina, annaðhvort í stuttan tíma eða endanlega.
- ef þú ert með sykursýki (of mikinn sykur í blóðinu). Votubia getur aukið magn sykurs í blóði og valdið því að sykursýki versni. Þetta getur leitt til þess að nota þurfi insúlín og/eða sykursýkilyf til inntöku. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir miklum þorsta eða tíðari þvaglátum.
- ef þú þarft að fá bóluefni á meðan þú ert á meðferð með Votubia, því verið getur að bólusetningar séu ekki eins áhrifaríkar. Hjá börnum með SEGA er mikilvægt að ræða við lækinn um bólusetningaráætlun fyrir börn, áður en meðferð með Votubia hefst.
- ef þú ert með hátt kólesteról í blóði. Votubia getur aukið kólesteról og/eða aðrar blóðfitur.
- ef þú hefur nýlega gengist undir stóra skurðaðgerð eða ef þú ert með sár eftir skurðaðgerð sem ekki eru gróin. Votubia getur aukið hættu á vandamálum við græðingu sára.
- ef þú ert með sýkingu. Það getur verið nauðsynlegt að meðhöndla sýkinguna áður en meðferð með Votubia hefst.
- ef þú hefur verið með lifrabólgu B, því hún getur tekið sig upp aftur meðan á meðferð með Votubia stendur (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú hefur fengið eða ráðgert er að þú fái geislameðferð á næstunni.

Votubia getur einnig:

- valdið munnangri (sár í munni).
- veikt ónæmiskerfið. Þú getur því verið í hættu á að fá sýkingu meðan á meðferð með Votubia stendur. Ef þú færð hita eða önnur einkenni sýkingar skaltu ráðfæra þig við lækinn. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta verið banvænar hjá fullorðnum og börnum.
- haft áhrif á nýrnastarfsemina. Því mun lækirinn fylgjast með nýrnastarfseminni meðan þú ert á meðferð með Votubia.
- valdið mæði, hósta og hita (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- valdið fylgikvillum vegna geislameðferðarinnar. Verulegir fylgikvillar geislameðferðar (svo sem mæði, ógleði, niðurgangur, húðútbrot og særindi í munni, tannholdi og hálsi), þar með talið banvæn tilvik, hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem voru á meðferð með everolimus samtímis geislameðferð eða sem tóku everolimus stuttu eftir geislameðferð. Auk þess hefur verið greint frá svokölluðu heilkenni endurkomu fylgikvillar geislunar (sem felur í sér roða í húð eða lungnabólgu á því svæði sem var geislað) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið geislameðferð.
Segðu læknum frá því ef ráðgert er að þú fái geislameðferð í náinni framtíð eða ef þú hefur fengið geislameðferð áður.

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Blóðsýni verða tekin hjá þér áður en meðferðin hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur. Það er til þess að athuga fjölda blóðfrumna (hvíttra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna) í líkamanum til þess að sjá hvort Votubia hafi óæskileg áhrif á þessar frumur. Blóðrannsóknir verða einnig gerðar til þess að fylgjast með nýrnastarfsemi þinni (kreatínínildum og köfnunarefni úr þvagefni í blóði eða mælingar á próteinum í þvagi), lifrarstarfsemi (transamínasagildum), blóðsykurs- og blóðfitugildum. Það er vegna þess að Votubia gæti einnig haft áhrif á þetta.

Ef þú ert á meðferð með Votubia við SEGA í tengslum við hnjóskahersli er regluleg taka blóðsýna einnig nauðsynleg til að mæla hversu mikið af Votubia er í blóðinu þar sem það hjálpar læknum að ákveða hversu mikið af Votubia þú þarft að nota.

Börn og unglíngar

Votubia má nota hjá börnum og unglíngum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli.

Votubia er ekki ætlað börnum eða unglíngum með hnjóskahersli sem eru með æðavöðvafituæxli í nýrum þegar SEGA er ekki til staðar, því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Votubia

Votubia getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Ef þú tekur önnur lyf samhliða Votubia gæti lækurinn þurft að breyta skammtinum af Votubia eða hinum lyfjunum.

Látuð lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirtalin efni geta aukið hættu á aukaverkunum af Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol eða fluconazol og önnur sveppalyf sem notuð eru til meðferðar við sveppasýkingum.
- claritromycin, telitromycin eða erytromycin, sýklalyf sem notuð eru til meðferðar við bakteríusýkingum.
- ritonavir og önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingu/alnæmi.
- verapamil eða diltiazem, notuð við hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi.
- dronedaron, lyf sem notað er til að hjálpa til við að hafa stjórn á hjartslættinum.
- ciclosporin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir líffæraflutning.
- imatinib, notað til að hamla vexti óeðlilegra fruma.
- ACE hemlar (svo sem ramipril), notaðir við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjarta- og æðasjúkdómum.
- kannabíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Eftirtalin efni geta dregið úr virkni Votubia:

- rifampicin, notað til meðferðar við berklum.
- efavirenz eða nevirapin, notuð til meðferðar við HIV-sýkingu/alnæmi.
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf sem notað er við þunglyndi og öðrum sjúkdómum.
- dexametason, barksteri sem notaður er til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma, þar með talið bólgu- eða ónæmissjúkdóma.
- fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital og önnur flogaveikilyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir krampa eða flog.

Forðast skal notkun allra ofangreindra lyfja meðan á meðferð með Votubia stendur. Ef þú ert að taka einhver þeirra gæti lækurinn skipt um lyf, eða breytt Votubia skammtinum.

Ef þú ert að nota lyf við krömpum getur breyting á skömmtum krampalyfsins (aukning eða minnkun) valdið því að nauðsynlegt er að breyta skömmtum Votubia. Lækurinn mun ákveða þetta. Segðu lækningum frá því ef skömmtum krampalyfsins er breytt.

Notkun Votubia með mat eða drykk

Forðastu að neyta greipaldins og greipaldinsafa á meðan þú ert á meðferð með Votubia. Það getur aukið magn Votubia í blóðinu, hugsanlega getur magnið orðið skaðlegt.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Votubia getur skaðað ófætt barn og ekki er mælt með notkun þess á meðgöngu. Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.

Konur sem gætu orðið þungaðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferðinni lýkur. Ef þú telur, þrátt fyrir þetta, að þú gætir verið orðin þunguð, skaltu ráðfæra þig við lækninn **áður** en þú tekur meira af Votubia.

Brjóstagjöf

Votubia getur skaðað barn sem er á brjósti. Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammtinn af Votubia. Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Frjósemi

Votubia getur haft áhrif á frjósemi hjá körlum og konum. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú vilt eignast börn.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir óvenjulegri þreytu (þreyta er algeng aukaverkun), skaltu fara sérstaklega varlega við akstur og notkun véla.

Votubia inniheldur laktósa

Votubia inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Votubia

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Votubia er til sem töflur og dreifitöflur. Taktu alltaf bara töflurnar eða bara dreifitöflurnar. Aldrei taka bæði lyfjaformin samtímis. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið nota á af Votubia

Ef þú færð Votubia til meðferðar við hjóskahersli ásamt æðavöðvafituæxli í nýrum er venjulegur skammtur 10 mg, sem taka á einu sinni á sólarhring.

Læknirinn getur ráðlagt stærri eða minni skammt byggt á einstaklingsbundnum þörfum þínum, til dæmis ef þú ert með sjúkdóm í lifur eða ef þú ert á meðferð með ákveðnum öðrum lyfjum ásamt Votubia.

Ef þú færð Votubia til meðferðar við hjóskahersli ásamt SEGA, mun læknirinn ákveða skammtinn af Votubia sem þú þarft að nota út frá:

- aldri þínum
- líkamsstærð þinni
- ástandi lifrar
- öðrum lyfjum sem þú ert að nota.

Blóðsýni verða tekin meðan á meðferð með Votubia stendur. Það er gert til að mæla magn Votubia í blóðinu og til að finna hentugasta sólarhringsskammtinn fyrir þig.

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir (sjá kafla 4) meðan þú ert á meðferð með Votubia gæti læknirinn minnkað skammtinn eða stöðvað meðferðina, annaðhvort í stuttan tíma eða til frambúðar.

Leiðbeiningar um töku lyfsins

- Taktu Votubia töflur einu sinni á sólarhring.
- Taktu þær á sama tíma á hverjum degi.
- Þú getur annaðhvort tekið þær með eða án matar, en þú þarft að taka þær á sama hátt á hverjum degi.

Gleypu töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki tryggja eða mylja töflurnar. Ef þú ert á meðferð með Votubia töflum við hnjóskahersli með SEGA og ef þú getur ekki gleypst töflurnar, getur þú hrært þær út í glas af vatni:

- Settu tilætlaðan fjölda af töflum í glas af vatni (um það bil 30 ml).
- Hrærðu varlega í innihaldinu í glasinu þar til töflurnar losna í sundur (um það bil 7 mínútur) og drekktu þá strax innihaldið.
- Fylltu glasið aftur með sama magni af vatni (um það bil 30 ml), hrærðu varlega í því sem eftir er í glasinu og drekktu það allt til að tryggja að þú fáið allan skammtinn af Votubia töflunum.
- Ef þörf krefur skal drekka meira vatn til að skola niður því sem situr eftir í munnum

Sérstakar leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila

Umönnunaraðilum er ráðlagt að forðast snertingu við mixtúruna úr Votubia töflunum. Þvoidd hendur vandlega fyrir og eftir að mixtúran er útbúin.

Ef notaður er stærri skammtur af Votubia en mælt er fyrir um

- Ef þú hefur tekið of mikið af Votubia eða ef einhver annar hefur tekið töflurnar þínar fyrir slysi, skaltu leita til læknis eða fara á sjúkrahús án tafar. Bráðameðferð getur verið nauðsynleg.
- Taktu umbúðirnar og þennan fylgiseðil með þér svo að læknirinn viti hvað hefur verið tekið inn.

Ef gleymist að nota Votubia

Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Votubia

Ekki hætta að taka Votubia töflur nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU töku Votubia og leitaðu læknishjálpar ef þú eða barnið þitt fær eitthvert eftirtalinna ofnæmisviðbragða:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleika
- þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi (einkenni ofnæmisbjúgs)
- slæman kláða í húð sem fylgir rauð útbrot eða upphleyptar ójöfnur á húð

Alvarlegar aukaverkanir Votubia eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun (einkenni bólgu í lungum vegna sýkingar, einnig þekkt sem lungnabólga)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Protí, þyngsli eða herpingur fyrir brjósti, verkur, takmarkaður hreyfanleiki líkamshluta (þetta getur komið fyrir hvar sem er í líkamanum og getur verið einkenni óeðlilegrar vökvafyllingar í mjúkvæfjum vegna stíflu í sogæðakerfinu, einnig þekkt sem vessabjúgur)
- Útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, einnig þekkt sem ofnæmi)
- Hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun (einkenni bólgu í lungum, einnig þekkt sem lungnabólga)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Útbrot eða litlar vökvafylltar blöðrur sem koma fram á rauðri húð (einkenni veirusýkingar sem getur hugsanlega verið alvarleg, einnig þekkt sem ristill)
- Hiti, hrollur, hröð öndun og hjartsláttur, útbrot og hugsanlega rugl og vistarfíring (einkenni alvarlegrar sýkingar, einnig þekkt sem sýklasótt)

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhverja þessara aukaverkana þar sem þetta gæti haft lífshættulegar afleiðingar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir Votubia eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri hluta öndunarfæra
- Særindi í hálsi og nefrennsli (nefkoksbólga)
- Höfuðverkur, þrýstingur á augn-, nef- eða kinnasvæði (einkenni skútabólgu og bólgu í nefgöngum, einnig þekkt sem skútabólga)
- Þvagfærasýking
- Há blóðfitugildi (of mikið kólesteról í blóðinu)
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Hósti
- Sár í munni
- Niðurgangur
- Uppköst
- Þrymlabólur
- Útbrot á húð
- Þreytutilfinning
- Hiti
- Breytingar á tíðum svo sem tíðaleyfi (tíðateppa) eða óreglulegar tíðir
- Særindi í hálsi (kokbólga)
- Höfuðverkur, sundl, einkenni um háan blóðþrýsting (háþrýstingur)

Algengar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Miðeyrabólga
- Þrútnir, blæðandi gómar (einkenni bólgu í gómum, einnig þekkt sem tannholdsbólga)
- Húðbólga (netjubólga)
- Særindi í hálsi (kokbólga)
- Há blóðfitugildi (blóðfituhækkun, hækkun þríglýseríða)
- Lág gildi fosfats í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Hátt sykurildi í blóði (blóðsykurshækkun)
- Þreyta, mæði, sundl, fölvi (einkenni sem benda til þess að rauð blóðkorn séu of fá í blóðinu, einnig þekkt sem blóðleysi)
- Hiti, særindi í hálsi eða sár í munni vegna sýkingar (einkenni sem benda til þess að hvít blóðkorn séu of fá, einnig þekkt sem hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð, daufkyrningafæð)
- Skyndileg blæðing eða mar (einkenni sem benda til þess að blóðflögur séu of fáar, einnig þekkt sem blóðflagnafæð)
- Verkur í munni
- Blóðnasir
- Bólga í magaslímhúð (magabólga)
- Meltingaróþægindi eins og ógleði
- Kviðverkur
- Verulegur verkur í neðri hluta kviðarhols og mjaðmagrindarsvæði sem getur verið sár, ásamt óreglulegum tíðum (blaðra á eggjastokk)
- Mikið loft í þörmum (vindgangur)
- Hægðatregða
- Kviðverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur, uppþemba eða þaninn kviður (einkenni bólgu í magaslímhúð, einnig þekkt sem magabólga eða maga- og garnabólga vegna veirusýkingar)
- Húðþurrkur, kláði
- Bólga í húð sem einkennist af roða, kláða og vökvafylltum blöðrum sem lekur úr og verða síðan hreistraðar, með hrúðri eða hersli (húðbólga sem líkist þrymlabólum)
- Hárlos
- Prótein í þvagi
- Breytingar á tíðum svo sem miklar tíðir (asatíðir) eða blæðingar frá leggöngum
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Skapstyggð
- Árásargirni
- Mikið magn af ensími í blóði sem kallast laktatdehýdrógenasi sem gefur upplýsingar um heilbrigði ákveðinna líffæra
- Mikið magn af hormóni sem stuðlar að egglosi (hækkun gulbúsörvandi hormóns)
- Þyngdartap

Sjaldgæfar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*)

- Vöðvakippir, hiti og rauðbrúnt þvag, sem geta verið einkenni vöðvasjúkdóms (rákvöðvalýsu)
- Hósti með slímuppgangi, verkur fyrir brjósti, hiti (einkenni bólgu í öndunarvegi, einnig þekkt sem berkjubólga vegna veirusýkingar)
- Truflun á bragðskyni
- Breytingar á tíðum svo sem seinkaðar tíðir
- Mikið magn af kvenæxlunarhormóni (hækkun eggbúsörvandi hormóns)

Tíðni ekki þekkt (*ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum*)

- Viðbrögð á svæði þar sem áður hefur verið gefin geislameðferð, t.d. húðroði eða lungnabólga (svokallað heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar)
- Versnun aukaverkana af völdum geislunar

Látíð lækninn og/eða lyfjafræðing vita ef þessar aukaverkanir verða slæmar. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til miðlungsslæmar og hverfa yfirleitt ef gert er hlé á meðferð í nokkra daga.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með everolimus við öðrum sjúkdómum en hnjóskahersli:

- Truflanir á nýrnastarfsemi: breytt tíðni þvaglátá eða engin þvaglát, en það geta verið einkenni nýrnabilunar og þau hafa komið fram hjá nokkrum sjúklingum á meðferð með everolimus. Önnur einkenni geta verið breytingar á niðurstöðum rannsókna á nýrnastarfsemi (aukning kreatíníns).
- Einkenni hjartabilunar, svo sem mæði, öndunarerfiðleikar þegar legið er út af, þroti á fótum eða fótleggjum
- Fyrirstaða eða lokun á æð (bláæð) í fótlegg (segamyndun í djúpbláæð). Einkenni geta verið þroti og/eða verkur í öðrum hvorum fótleggjum, yfirleitt í kálfanum, roði eða hiti í húð á viðkomandi svæði
- Sár gróa illa
- Mikið magn sykurs í blóði (blóðsykurshækkun).

Lifrabólga B hefur tekið sig upp aftur hjá nokkrum sjúklingum, þegar þeir voru á meðferð með everolimus. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir einkennum lifrabólgu B meðan á meðferð með everolimus stendur. Fyrstu einkennum geta verið hiti, útbrot, liðverkir og liðbólgur. Önnur einkenni geta verið þreyta, minnkuð matarlyst, ógleði, gula (gulnun húðar) og verkir hægra megin í efri hluta kviðar. Ljósar hægðir eða dökkleitt þvag geta einnig verið einkenni lifrabólgu.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Votubia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
- Opnið þynnuna rétt fyrir notkun Votubia taflna.
- Ekki skal nota lyfið ef þakningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Þakningar og aðrar upplýsingar

Votubia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er everolimus.
Hver Votubia 2,5 mg tafla inniheldur 2,5 mg af everolimus.
Hver Votubia 5 mg tafla inniheldur 5 mg af everolimus.
Hver Votubia 10 mg tafla inniheldur 10 mg af everolimus.
- Önnur innihaldsefni eru bútýlerað hýdroxýtólúen (E321), magnesíumsterat, laktósaeinhýdrat, hýprómellósi, krosþóvídón gerð A og vatnsfrír laktósi (sjá kafla 2 „Votubia inniheldur laktósa“).

Lýsing á útliti Votubia taflna og pakkningastærðir

Votubia 2,5 mg töflur eru hvítar eða fölgular, ílangar töflur. Þær eru auðkenndar með „LCL“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn.

Votubia 5 mg töflur eru hvítar eða fölgular, ílangar töflur. Þær eru auðkenndar með „5“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn.

Votubia 10 mg töflur eru hvítar eða fölgular, ílangar töflur. Þær eru auðkenndar með „UHE“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn.

Votubia 2,5 mg töflur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 töflu hver.

Votubia 5 mg töflur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 30 x 1 eða 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 töflu hver.

Votubia 10 mg töflur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 töflu hver.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða allir styrkleikar séu markaðssettir í hverju landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Votubia 1 mg dreifitöflur
Votubia 2 mg dreifitöflur
Votubia 3 mg dreifitöflur
Votubia 5 mg dreifitöflur
everolimus

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um **Votubia** og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota **Votubia**
3. Hvernig nota á **Votubia**
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á **Votubia**
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um **Votubia** og við hverju það er notað

Votubia dreifitöflur innihalda virkt efni sem kallast everolimus. Það er notað til meðferðar hjá börnum 2 ára og eldri og fullorðnum með hlutaflog með eða án síðkominna alfloga (flogaveiki) í tengslum við erfðagalla sem kallast hnjóskahersli (tuberous sclerosis complex) sem ekki er hægt að ná stjórn á með öðrum flogaveikilyfjum. Í byrjun hafa hlutaflog einungis áhrif á annan helming heilans en geta breiðst út og teygst sig til stærri svæða báðum megin í heilanum (kallast „síðkomin alflog“). **Votubia** dreifitöflur eru gefnar ásamt öðrum lyfjum við flogaveiki.

Votubia er einnig lyf gegn æxlum sem getur hindrað vöxt ákveðinna frumna í líkamanum. Það getur dregið úr stærð heilaæxla sem kallast SEGA (subependymal giant cell astrocytomas) sem einnig eru af völdum hnjóskaherslis.

Votubia dreifitöflur eru notaðar til meðhöndlunar á SEGA í tengslum við hnjóskahersli hjá fullorðnum og börnum sem ekki geta gengist undir skurðaðgerð.

2. Áður en byrjað er að nota **Votubia**

Votubia er einungis ávísað af læknum með reynslu af meðferð sjúklinga með SEGA eða flog og aðgang að blóðrannsóknum sem mæla magn **Votubia** í blóði.

Fylgdu öllum fyrirmælum læknisins vandlega. Þau gætu verið frábrugðin þeim almennu upplýsingum sem eru í þessum fylgiseðli. Ef þú hefur einhverjar spurningar um **Votubia** eða hvers vegna því hefur verið ávísað fyrir þig, skaltu leita upplýsinga hjá læknum.

Ekki má nota Votubia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir everolimus, skyldum lyfjum svo sem sirolimus eða temsirolimus, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
Ef þú hefur áður fengið ofnæmisviðbrögð skaltu ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Votubia er notað:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur einhvern tíma fengið einhvern sjúkdóm sem gæti hafa haft áhrif á lifrina. Ef svo er gæti lækirinn þurft að ávísanna skammtastærð af Votubia eða stöðva meðferðina, annaðhvort í stuttan tíma eða endanlega.
- ef þú ert með sykursýki (of mikinn sykur í blóðinu). Votubia getur aukið magn sykurs í blóði og valdið því að sykursýki versni. Þetta getur leitt til þess að nota þurfi insúlín og/eða sykursýkilyf til inntöku. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir miklum þorsta eða tíðari þvaglátum.
- ef þú þarft að fá bóluefni á meðan þú ert á meðferð með Votubia, því verið getur að bólusetningar séu ekki eins áhrifaríkar. Hjá börnum með SEGA eða flog er mikilvægt að ræða við lækinn um bólusetningaráætlun fyrir börn, áður en meðferð með Votubia hefst.
- ef þú ert með hátt kólesteról í blóði. Votubia getur aukið kólesteról og/eða aðrar blóðfitur.
- ef þú hefur nýlega gengist undir stóra skurðaðgerð eða ef þú ert með sár eftir skurðaðgerð sem ekki eru gróin. Votubia getur aukið hættu á vandamálum við græðingu sára.
- ef þú ert með sýkingu. Það getur verið nauðsynlegt að meðhöndla sýkinguna áður en meðferð með Votubia hefst.
- ef þú hefur verið með lifrabólgu B, því hún getur tekið sig upp aftur meðan á meðferð með Votubia stendur (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- ef þú hefur fengið eða ráðgert er að þú fái geislameðferð á næstunni.

Votubia getur einnig:

- valdið munnangri (sár í munni).
- veikt ónæmiskerfið. Þú getur því verið í hættu á að fá sýkingu meðan á meðferð með Votubia stendur. Ef þú færð hita eða önnur einkenni sýkingar skaltu ráðfæra þig við lækinn. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta verið banvænar hjá fullorðnum og börnum.
- haft áhrif á nýrnastarfsemina. Því mun lækirinn fylgjast með nýrnastarfseminni meðan þú ert á meðferð með Votubia.
- valdið mæði, hósta og hita (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
- valdið fylgikvillum vegna geislameðferðarinnar. Verulegir fylgikvillar geislameðferðar (svo sem mæði, ógleði, niðurgangur, húðútbrot og særindi í munni, tannholdi og hálsi), þar með talið banvæn tilvik, hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem voru á meðferð með everolimus samtímis geislameðferð eða sem tóku everolimus stuttu eftir geislameðferð. Auk þess hefur verið greint frá svokölluðu heilkenni endurkomu fylgikvillar geislunar (sem felur í sér roða í húð eða lungnabólgu á því svæði sem var geislað) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið geislameðferð.
Segðu læknum frá því ef ráðgert er að þú fái geislameðferð í náinni framtíð eða ef þú hefur fengið geislameðferð áður.

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Blóðsýni verða tekin hjá þér áður en meðferðin hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur. Það er til þess að athuga fjölda blóðfrumna (hvíttra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna) í líkamanum til þess að sjá hvort Votubia hafi óæskileg áhrif á þessar frumur. Blóðrannsóknir verða einnig gerðar til þess að fylgjast með nýrnastarfsemi þinni (kreatínínildum og köfnunarefni úr þvagefni í blóði eða mælingar á próteinum í þvagi), lifrarstarfsemi (transamínasagildum), blóðsykurs- og blóðfitugildum. Það er vegna þess að Votubia gæti einnig haft áhrif á þetta.

Regluleg taka blóðsýna er einnig nauðsynleg til að mæla hversu mikið af Votubia er í blóðinu þar sem það hjálpar læknum að ákveða hversu mikið af Votubia þú þarft að nota.

Börn og unglíngar

Nota má Votubia hjá börnum og unglíngum með SEGA í tengslum við hnjóskahersli.

Ekki má nota Votubia hjá börnum yngri en 2 ára með hnjóskahersli og flog.

Notkun annarra lyfja samhliða Votubia

Votubia getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Ef þú tekur önnur lyf samhliða Votubia gæti lækurinn þurft að breyta skammtinum af Votubia eða hinum lyfjunum.

Látíð lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirtalin efni geta aukið hættu á aukaverkunum af Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol eða fluconazol og önnur sveppalyf sem notuð eru til meðferðar við sveppasýkingum.
- claritromycin, telitromycin eða erytromycin, sýklalyf sem notuð eru til meðferðar við bakteríusýkingum.
- ritonavir og önnur lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingu/alnæmi.
- verapamil eða diltiazem, notuð við hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi.
- dronedaron, lyf sem notað er til að hjálpa til við að hafa stjórn á hjartslættinum.
- ciclosporin, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir líffæraflutning.
- imatinib, notað til að hamla vexti óeðlilegra fruma.
- ACE hemlar (svo sem ramipril), notaðir við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjarta- og æðasjúkdómum.
- kannabídíól (notað meðal annars til meðferðar á flogum).

Eftirtalin efni geta dregið úr virkni Votubia:

- rifampicin, notað til meðferðar við berklum.
- efavirenz eða nevirapin, notuð til meðferðar við HIV-sýkingu/alnæmi.
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), jurtalyf sem notað er við þunglyndi og öðrum sjúkdómum.
- dexametason, barksteri sem notaður er til að meðhöndla ýmsa sjúkdóma, þar með talið bólgu- eða ónæmissjúkdóma.
- fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital og önnur flogaveikilyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir krampa eða flog.

Forðast skal notkun allra ofangreindra lyfja meðan á meðferð með Votubia stendur. Ef þú ert að taka einhver þeirra gæti lækurinn skipt um lyf, eða breytt Votubia skammtinum.

Ef þú ert að nota lyf við krömpum getur breyting á skömmtum krampalyfsins (aukning eða minnkun) valdið því að nauðsynlegt er að breyta skömmtum Votubia. Lækurinn mun ákveða þetta. Segðu lækurinum frá því ef skömmtum krampalyfsins er breytt.

Ef þú ert á sérstöku mataræði til að draga úr tíðni floga skaltu láta lækurinn vita af því áður en þú byrjar að nota Votubia.

Notkun Votubia með mat eða drykk

Forðastu að neyta greipaldins og greipaldinsafa á meðan þú ert á meðferð með Votubia. Það getur aukið magn Votubia í blóðinu, hugsanlega getur magnið orðið skaðlegt.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

Votubia getur skaðað ófætt barn og ekki er mælt með notkun þess á meðgöngu. Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð.

Konur sem gætu orðið þunguðar verða að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 8 vikur eftir að meðferðinni lýkur. Ef þú telur, þrátt fyrir þetta, að þú gætir verið orðin þunguð, skaltu ráðfæra þig við lækinn **áður** en þú tekur meira af Votubia.

Brjóstagjöf

Votubia getur skaðað barn sem er á brjósti. Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir síðasta skammtinn af Votubia. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti.

Frjósemi

Votubia getur haft áhrif á frjósemi hjá körlum og konum. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú vilt eignast börn.

Akstur og notkun véla

Ef þú finnur fyrir óvenjulegri þreytu (þreyta er algeng aukaverkun), skaltu fara sérstaklega varlega við akstur og notkun véla.

Votubia inniheldur laktósa

Votubia inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Votubia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Votubia er til sem töflur og dreifitöflur. Taktu alltaf bara töflurnar eða bara dreifitöflurnar. Aldrei taka bæði lyfjaformin samtímis. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið nota á af Votubia

Lækinn mun ákveða skammtinn af Votubia sem þú þarft að nota út frá:

- aldri þínum
- líkamsstærð þinni
- ástandi lifrar
- öðrum lyfjum sem þú ert að nota.

Blóðsýni verða tekin meðan á meðferð með Votubia stendur. Það er gert til að mæla magn Votubia í blóðinu og til að finna hentugasta sólarhringskammtinn fyrir þig.

Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir (sjá kafla 4) meðan þú ert á meðferð með Votubia gæti lækinn minnkað skammtinn eða stöðvað meðferðina, annaðhvort í stuttan tíma eða til frambúðar.

Leiðbeiningar um töku lyfsins

- Taktu Votubia dreifitöflur einu sinni á sólarhring.
- Taktu þær á sama tíma á hverjum degi.
- Þú getur annaðhvort tekið þær með eða án matar, en þú þarft að taka þær á sama hátt á hverjum degi.

Notið Votubia dreifitöflur einungis sem mixtúru, dreifu

Ekki tryggja eða mylja dreifitöflurnar. Ekki gleypa þær í heilu lagi. Þú verður að blanda dreifitöflunum út í vatn til að búa til skýjaðan vökva (kallast mixtúra, dreifa).

Hvernig útbúa á og taka mixtúruna, dreifuna

Útbúðu mixtúruna, dreifuna með því að blanda dreifitöflunni við vatn, annaðhvort í munngjafarsprautu eða í litlu glasi. Þú verður að drekka dreifuna strax eftir að hún hefur verið útbúin. Ef þú drekkur hana ekki innan 30 mínútna, ef munngjafarsprauta hefur verið notuð, eða innan 60 mínútna, ef lítið glas hefur verið notað, skaltu farga henni og útbúa nýja. Lestu ítarlegu notkunarleiðbeiningarnar aftast í fylgiseðlinum til að sjá hvernig á að gera þetta. Ef ekki er ljóst hvernig á að gera þetta skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Sérstakar leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila

Umönnunaraðilum er ráðlagt að forðast snertingu við mixtúruna úr Votubia dreifitöflunum. Þvoðið hendur vandlega fyrir og eftir að mixtúran er útbúin.

Ef notaður er stærri skammtur af Votubia en mælt er fyrir um

- Ef þú hefur tekið of mikið af Votubia eða ef einhver annar hefur tekið dreifitöflurnar þínar fyrir slysi, skaltu leita til læknis eða fara á sjúkrahús án tafar. Bráðameðferð getur verið nauðsynleg.
- Taktu umbúðirnar og þennan fylgiseðil með þér svo að læknirinn viti hvað hefur verið tekið inn.

Ef gleymist að nota Votubia

Ef þú gleymir skammti skaltu taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp dreifitöflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Votubia

Ekki hætta að taka Votubia dreifitöflur nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

HÆTTU töku Votubia og leitaðu læknishjálpar ef þú eða barnið þitt fær eitthvert eftirtalinna ofnæmisviðbragða:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleika
- þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi (einkenni ofnæmisbjúgs)
- slæman kláða í húð sem fylgir rauð útbrot eða upphleyptar ójöfnur á húð

Alvarlegar aukaverkanir Votubia eru:

Mjög algengar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun (einkenni bólgu í lungum vegna sýkingar, einnig þekkt sem lungnabólga)

Algengar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Protí, þyngsli eða herpingur fyrir brjósti, verkur, takmarkaður hreyfanleiki líkamshluta (þetta getur komið fyrir hvar sem er í líkamanum og getur verið einkenni óeðlilegrar vökvafyllingar í mjúkvæfjum vegna stíflu í sogæðakerfinu, einnig þekkt sem vessabjúgur)
- Útbrot, kláði, ofsakláði, öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, sundl (einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, einnig þekkt sem ofnæmi)
- Hiti, hósti, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun (einkenni bólgu í lungum, einnig þekkt sem lungnabólga)

Sjaldgæfar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*)

- Útbrot eða litlar vökvafylltar blöðrur sem koma fram á rauðri húð (einkenni veirusýkingar sem getur hugsanlega verið alvarleg, einnig þekkt sem ristill)
- Hiti, hrollur, hröð öndun og hjartsláttur, útbrot og hugsanlega rugl og vistarfíring (einkenni alvarlegrar sýkingar, einnig þekkt sem sýklasótt)

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhverja þessara aukaverkana þar sem þetta gæti haft lífshættulegar afleiðingar.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir Votubia eru:

Mjög algengar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Sýking í efri hluta öndunarfæra
- Særindi í hálsi og nefrennsli (nefkoksbólga)
- Höfuðverkur, þrýstingur á augn-, nef- eða kinnasvæði (einkenni skútabólgu og bólgu í nefgöngum, einnig þekkt sem skútabólga)
- Þvagfærasýking
- Há blóðfitugildi (of mikið kólesteról í blóðinu)
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Hósti
- Sár í munni
- Niðurgangur
- Uppköst
- Þrymlabólur
- Útbrot á húð
- Þreytutilfinning
- Hiti
- Breytingar á tíðum svo sem tíðaleyfi (tíðateppa) eða óreglulegar tíðir
- Særindi í hálsi (kokbólga)
- Höfuðverkur, sundl, einkenni um háan blóðþrýsting (háþrýstingur)

Algengar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Miðeyrabólga
- Þrútnir, blæðandi gómar (einkenni bólgu í gómum, einnig þekkt sem tannholdsbólga)
- Húðbólga (netjubólga)
- Há blóðfitugildi (blóðfituhækkun, hækkun þríglýseríða)
- Lág gildi fosfats í blóði (blóðfosfatlækkun)
- Hátt sykurildi í blóði (blóðsykurshækkun)
- Þreyta, mæði, sundl, fölvi (einkenni sem benda til þess að rauð blóðkorn séu of fá í blóðinu, einnig þekkt sem blóðleysi)
- Hiti, særindi í hálsi eða sár í munni vegna sýkingar (einkenni sem benda til þess að hvít blóðkorn séu of fá, einnig þekkt sem hvítfrumnafæð, eitifrumnafæð, daufkyrningafæð)
- Skyndileg blæðing eða mar (einkenni sem benda til þess að blóðflögur séu of fáar, einnig þekkt sem blóðflagnafæð)
- Verkur í munni
- Blóðnasir
- Bólga í magaslímhúð (magabólga)
- Meltingarópægindi eins og ógleði
- Kviðverkur
- Verulegur verkur í neðri hluta kviðarhols og mjaðmagrindarsvæði sem getur verið sár, ásamt óreglulegum tíðum (blaðra á eggjastokk)
- Mikið loft í þörmum (vindgangur)
- Hægðatregða
- Kviðverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur, uppþemba eða þaninn kviður (einkenni bólgu í magaslímhúð, einnig þekkt sem magabólga eða maga- og garnabólga vegna veirusýkingar)
- Húðþurrkur, kláði
- Bólga í húð sem einkennist af roða, kláða og vökvafylltum blóðrum sem lekur úr og verða síðan hreistraðar, með hrúðri eða hersli (húðbólga sem líkist þrymlabólum)
- Hárlos
- Prótein í þvagi
- Breytingar á tíðum svo sem miklar tíðir (asatíðir) eða blæðingar frá leggöngum
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- Skapstyggi
- Árásargirni
- Mikið magn af ensími í blóði sem kallast laktatdehýdrógenasi sem gefur upplýsingar um heilbrigði ákveðinna líffæra
- Mikið magn af hormóni sem stuðlar að egglosi (hækkun gulbúsörvandi hormóns)
- Þyngdartap

Sjaldgæfar aukaverkanir (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*)

- Vöðvakippir, hiti og rauðbrúnt þvag, sem geta verið einkenni vöðvasjúkdóms (rákvöðvalýsu)
- Hósti með slímuppgangi, verkur fyrir brjósti, hiti (einkenni bólgu í öndunarvegi, einnig þekkt sem berkjubólga vegna veirusýkingar)
- Truflun á bragðskyni
- Breytingar á tíðum svo sem seinkaðar tíðir
- Mikið magn af kvenæxlunarhormóni (hækkun eggbúsörvandi hormóns)

Tíðni ekki þekkt (*ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*)

- Viðbrögð á svæði þar sem áður hefur verið gefin geislameðferð, t.d. húðroði eða lungnabólga (svokallað heilkenni endurkomu fylgikvilla geislunar)
- Versnun aukaverkana af völdum geislunar

Látið lækinn og/eða lyfjafræðing vita ef þessar aukaverkanir verða slæmar. Flestar aukaverkanirnar eru vægar til miðlungsslæmar og hverfa yfirleitt ef gert er hlé á meðferð í nokkra daga.

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með everolimus við öðrum sjúkdómum en hnjóskahersli:

- Truflanir á nýrnastarfsemi: breytt tíðni þvaglátá eða engin þvaglát, en það geta verið einkenni nýrnabilunar og þau hafa komið fram hjá nokkrum sjúklingum á meðferð með everolimus. Önnur einkenni geta verið breytingar á niðurstöðum rannsókna á nýrnastarfsemi (aukning kreatíníns).
- Einkenni hjartabilunar, svo sem mæði, öndunarerfiðleikar þegar legið er út af, þroti á fótum eða fótleggjum
- Fyrirstaða eða lokun á æð (bláæð) í fótlegg (segamyndun í djúpbláæð). Einkenni geta verið þroti og/eða verkur í öðrum hvorum fótleggnum, yfirleitt í kálfanum, roði eða hiti í húð á viðkomandi svæði
- Sár gróa illa
- Mikið magn sykurs í blóði (blóðsykurshækkun).

Lifrabólga B hefur tekið sig upp aftur hjá nokkrum sjúklingum, þegar þeir voru á meðferð með everolimus. Segðu læknum frá því ef þú finnur fyrir einkennum lifrabólgu B meðan á meðferð með everolimus stendur. Fyrstu einkennin geta verið hiti, útbrot, liðverkir og liðbólgur. Önnur einkenni geta verið þreyta, minnkuð matarlyst, ógleði, gula (gulnun húðar) og verkir hægra megin í efri hluta kviðar. Ljósar hægðir eða dökkleitt þvag geta einnig verið einkenni lifrabólgu.

Tilkynning aukaverkana

Látið læknum eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Votubia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
- Opnið þynnuna rétt fyrir notkun Votubia dreifitaflna.
- Sýnt hefur verið fram á stöðugleika dreifu sem tilbúin er til notkunar í 60 mínútur. Eftir að dreifan hefur verið útbúin verður að nota hana strax. Ef hún er ekki notuð innan 60 mínútna skal farga henni og útbúa nýja dreifu.
- Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Votubia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er everolimus.
Hver Votubia 1 mg dreifitafla inniheldur 1 mg af everolimus.
Hver Votubia 2 mg dreifitafla inniheldur 2 mg af everolimus.
Hver Votubia 3 mg dreifitafla inniheldur 3 mg af everolimus.
Hver Votubia 5 mg dreifitafla inniheldur 5 mg af everolimus.
- Önnur innihaldsefni eru bútýlerað hýdroxýtólúen (E321), magnesíumsterat, laktósaeinhýdrat, hýprómellósi, krosþóvídón gerð A, mannítól, örkrystallaður sellulósi og vatnsfrí kísilkvoða (sjá kafla 2 „Votubia inniheldur laktósa“).

Lýsing á útliti Votubia dreifitaflna og pakkningastærðir

Votubia 1 mg dreifitöflur eru hvítar eða fölgular, kringlóttar, flatar töflur með sniðbrún, án deiliskoru. Þær eru auðkenndar með „D1“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 2 mg dreifitöflur eru hvítar eða fölgular, kringlóttar, flatar töflur með sniðbrún, án deiliskoru. Þær eru auðkenndar með „D2“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 3 mg dreifitöflur eru hvítar eða fölgular, kringlóttar, flatar töflur með sniðbrún, án deiliskoru. Þær eru auðkenndar með „D3“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 5 mg dreifitöflur eru hvítar eða fölgular, kringlóttar, flatar töflur með sniðbrún, án deiliskoru. Þær eru auðkenndar með „D5“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinni.

Votubia 1 mg dreifitöflur eru fáanlegar í pakkningu sem inniheldur 30 dreifitöflur í ritgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 töflu hver.

Votubia 2 mg dreifitöflur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 10 x 1, 30 x 1 eða 100 x 1 dreifitöflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 töflu hver.

Votubia 3 mg og Votubia 5 mg dreifitöflur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 30 x 1 eða 100 x 1 dreifitöflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem innihalda 10 x 1 töflu hver.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða allir styrkleikar séu markaðssettir í hverju landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lestu og fylgdu þessum leiðbeiningum vandlega svo þú vitir hvernig á að útbúa lyfið á réttan hátt. Það mun líta út eins og skýjaður vökvi (kallast mixtúra, dreifa).

Notaðu munngjafarsprautu eða lítið glas eingöngu til að útbúa og taka Votubia mixtúruna – ekki nota það til neins annars.

Mikilvægar upplýsingar:

Taktu Votubia dreifitöflurnar einungis sem mixtúru.

Þessar leiðbeiningar eru fyrir þá sem taka skammta á bilinu 1 mg til 10 mg.

- Það mesta sem þú getur tekið í einu með því að nota munngjafarsprautuna eða litla glasið eru 10 mg og nota til þess að hámarki 5 dreifitöflur.
- Ef þú þarft að taka stærri skammt eða þarft að nota fleiri en 5 dreifitöflur, skaltu skipta skammtinum og endurtaka skrefin með því að nota sömu munngjafarsprautuna eða litla glasið.
- Ef þú ert ekki viss um hvernig á að skipta skammtinum skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Umönnunaraðilar eiga að forðast að mixtúran, dreifan komi í snertingu við húð. Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

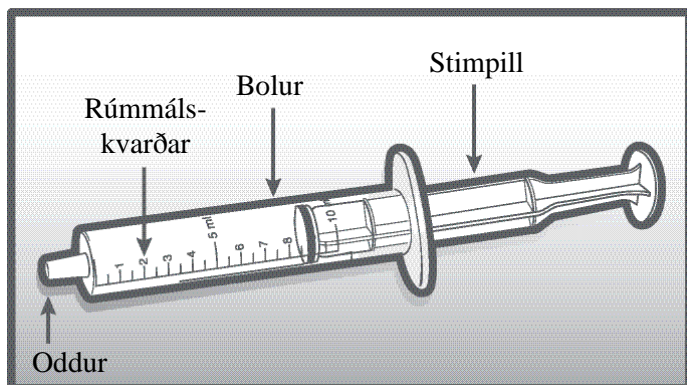
Notaðu einungis vatn (kranavatn eða ókolsýrt vatn úr flösku) til að útbúa mixtúruna, dreifuna. Ekki nota ávaxtasafa eða nokkurn annan vökva.

Sjúklingurinn skal drekka dreifuna strax eftir að hún er útbúin. Ef sjúklingurinn drekkur hana ekki innan 30 mínútna, ef munngjafarsprautu hefur verið notuð, eða innan 60 mínútna, ef lítið glas hefur verið notað, skaltu farga henni og útbúa nýja.

Leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila sem nota munngjafarsprautu við undirbúning mixtúrunnar:

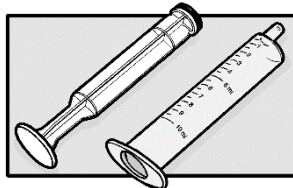
Þú þarft:

- Þynnuna með Votubia dreifitöflum
- Skæri til að opna þynnuna
- 10 ml munngjafarsprautu með 1 ml kvarðabilum (einnota): sjá mynd hér fyrir neðan
- 2 hrein glös
- Um það bil 30 ml af vatni



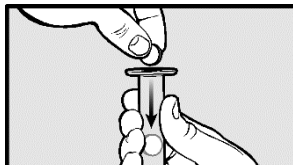
Undirbúningur

1. Þvoðu og þurrkaðu þér um hendurnar.
2. Taktu 10 ml munngjafarsprautuna og dragðu stimpilinn alveg út úr sprautubolnum.

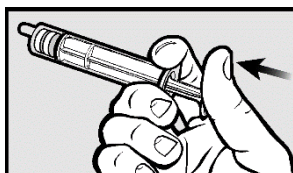


Dreifitöflurnar settar í sprautuna

3. Notaðu skæri til að opna þynnuna eftir punktalínunni. Taktu dreifitöflurnar úr þynnunni. Settu þær strax ofan í bolinn á munngjafarsprautunni.

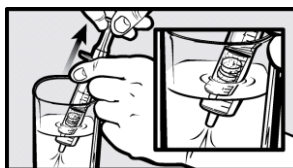


4. Settu stimpilinn aftur í bolinn á munngjafarsprautunni. Þrýstu á stimpilinn þar til hann snertir dreifitöflurnar.



Vatni bætt við

5. Fylltu lítið glas af vatni (kranavatni eða ókolsýrðu vatni úr flösku). Settu oddinn á sprautunni ofan í vatnið. Dragðu upp um það bil 5 ml af vatni með því að draga stimpilinn hægt upp þar til hann er við 5 ml merkið á sprautunni.



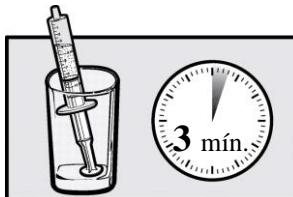
Athugið: Magnið af vatni í munngjafarsprautunni þarf ekki að vera nákvæmt en það þarf að ná yfir allar töflurnar. Ef einhverjar töflur festast í efri hluta munngjafarsprautunnar sem er þurr, skal slá varlega á munngjafarsprautuna þar til þær detta niður í vatnið.

Lyfið blandað

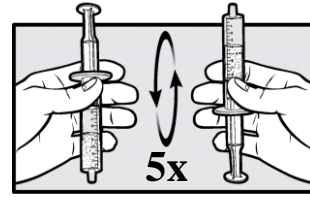
6. Haltu munngjafarsprautunni þannig að oddurinn vísi upp. Dragðu stimpilinn hægt niður til að draga loft inn í sprautuna, þar til hann er við 9 ml merkið á sprautunni.



7. Settu áfylltu munngjafarsprautuna í hreina, tóma glasið þannig að oddurinn vísi upp. Bíddu í 3 mínútur – þar til dreifitöflurnar hafa algerlega sundrast.

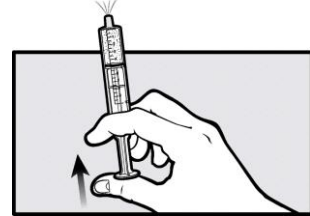


8. Blandaðu lyfið með því að hvolfa munngjafarsprautunni hægt fram og til baka fimm sinnum rétt áður en skammturinn er gefinn. Ekki hrista hana. Notaðu mixtúruna, dreifuna strax. Ef þú notar hana ekki innan 30 mínútna skaltu farga henni og útbúa nýja mixtúru.



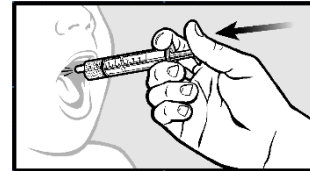
Loft fjarlæggt

9. Haltu munngjafarsprautunni þannig að oddurinn vísi upp. Þrýstu stimplinum hægt upp til að fjarlægja sem mest af loftinu (það er í lagi að það sé smávegis af lofti eftir við oddinn).



Lyfið tekið inn

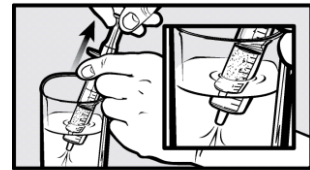
10. Settu munngjafarsprautuna upp í munn sjúklingsins. Þrýstu stimplinum hægt inn til að losa allt innihald munngjafarsprautunnar.



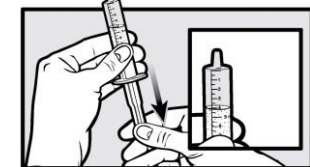
11. Taktu munngjafarsprautuna varlega úr munni sjúklingsins.

Gættu þess að allt lyfið hafi verið tekið inn

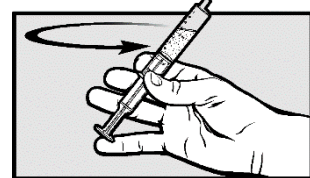
12. Settu oddinn á munngjafarsprautunni ofan í glasið með vatninu. Dragðu upp 5 ml af vatni með því að draga stimpilinn hægt upp.



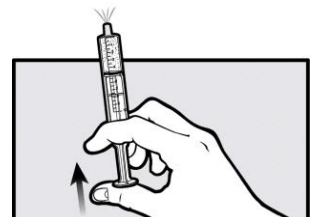
13. Haltu munngjafarsprautunni þannig að oddurinn vísi upp. Dragðu stimpilinn hægt niður til að draga loft inn í sprautuna, þar til hann er við 9 ml merkið á sprautunni.



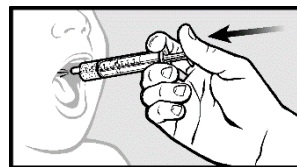
14. Láttu oddinn á munngjafarsprautunni vísa upp og hvirflaðu vatninu um sprautuna til að ná öllu lyfinu sem er eftir í henni.



15. Haltu munngjafarsprautunni þannig að oddurinn vísi upp. Þrýstu stimplinum hægt upp til að fjarlægja sem mest af loftinu.



16. Settu munngjafarsprautuna upp í munn sjúklingsins. Þrýstu stimplinum hægt inn til að losa allt innihald munngjafarsprautunnar.



17. Taktu munngjafarsprautuna varlega úr munni sjúklingsins.

Ef heildarskammturinn sem á að nota er stærri en 10 mg eða nota þarf fleiri en 5 dreifitöflur til að útbúa hann, skaltu endurtaka skref 2 til 17 til að klára að gefa skammtinn.

Frágangur

18. Leitaðu ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig farga skuli munngjafarsprautunni.
19. Þvoðu og þurrkaðu þér um hendurnar.

Leiðbeiningar fyrir umönnunaraðila sem nota lítið glas við blöndun mixtúrunnar:

Þú þarft:

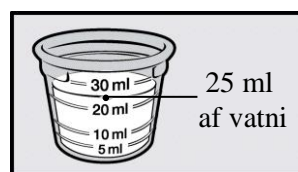
- Þynnu með Votubia dreifitöflum
- Skæri til að opna þynnuna
- 1 lítið glas (hámarksstærð 100 ml)
- 30 ml mælistaup til að mæla vatnið
- Um það bil 50 ml af vatni til að útbúa dreifuna
- Skeið til að hræra með

Undirbúningur

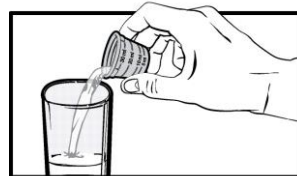
1. Þvoðu og þurrkaðu þér um hendurnar.

Vatn sett í glasið

2. Settu um það bil 25 ml af vatni í 30 ml mælistaupið. Magnið af vatninu þarf ekki að vera nákvæmt.



3. Helltu vatninu úr mælistaupinu yfir í litla glasið.



Dreifitöflunum bætt út í

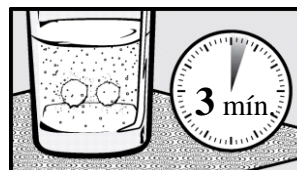
4. Notaðu skæri til að opna þynnuna eftir punktalínunni. Taktu dreifitöflurnar úr þynnunni.

5. Settu dreifitöflurnar út í vatnið.

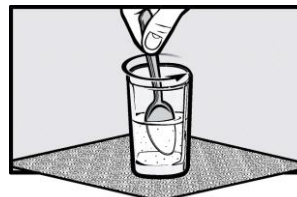


Lyfið blandað

6. Bíddu í 3 mínútur þar til dreifitöflurnar hafa algerlega sundrast.

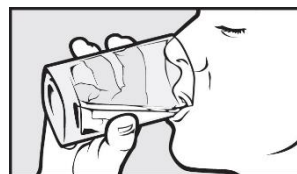


7. Hrærðu varlega í glasinu með skeið og haltu síðan strax áfram á 8. þrep.



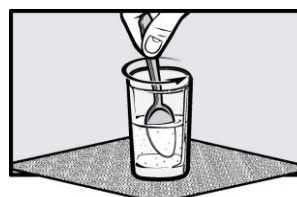
Lyfið tekið inn

8. Sjúklingurinn á að drekka strax alla mixtúruna, dreifuna úr glasinu. Ef mixtúran er ekki notuð innan 60 mínútna á að farga henni og útbúa nýja mixtúru.

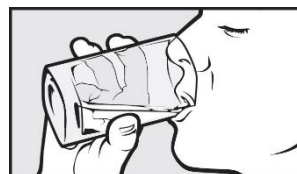


Gættu þess að allt lyfið hafi verið tekið inn

9. Settu aftur sama magn af vatni í glasið (um það bil 25 ml). Hrærðu í innihaldinu með skeiðinni til að fjarlægja allt lyfið sem var eftir í glasinu og á skeiðinni.



10. Sjúklingurinn verður að drekka alla mixtúruna, dreifuna úr glasinu.
Ef heildarskammturinn sem á að nota er stærri en 10 mg eða nota þarf fleiri en 5 dreifitöflur til að útbúa hann, skaltu endurtaka skref 2 til 10 til að klára að taka skammtinn.



Frágangur

11. Þvoðu glasið og skeiðina vandlega með hreinu vatni. Þurrkaðu glasið og skeiðina með hreinni pappírspurrku. Geymdu þau á þurrum og hreinum stað þar til næst.



12. Þvoðu og þurrkaðu þér um hendurnar.