

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Votubia 2,5 mg tabletės  
Votubia 5 mg tabletės  
Votubia 10 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Votubia 2,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 74 mg laktozės.

Votubia 5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 149 mg laktozės.

Votubia 10 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 297 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Votubia 2,5 mg tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos, maždaug 10,1 mm ilgio ir 4,1 mm pločio, tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „LCL“, kitoje „NVR“.

Votubia 5 mg tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos, maždaug 12,1 mm ilgio ir 4,9 mm pločio, tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „5“, kitoje „NVR“.

Votubia 10 mg tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos, maždaug 15,1 mm ilgio ir 6,0 mm pločio, tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „UHE“, kitoje „NVR“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susijusi inkstų angiomiolipoma

Votubia skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma ir kuriems padidėjusi komplikacijų rizika (remiantis tokiais veiksniais, kaip auglio dydis arba nustatyta aneurizma arba nustatyti daugybiniai ar abiejų inkstų augliai), tačiau kai pacientų nereikia nedelsiant operuoti.

Įrodymai pagrįsti angiomiolipomos suminio tūrio pokyčio analize.

#### Su TSK susijusi subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGLA)

Votubia skirtas gydyti suaugusiuosius ir vaikus, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA ir kuriems reikia gydymo, bet negalima atlikti operacijos.

Vaistinio preparato poveikis įrodytas SEGLA tūrio pokyčio analize. Papildomos klinikinės naudos, tokios kaip ligos sukeltų simptomų palengvėjimo, nenustatyta.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą *Votubia* turi pradėti pacientų, kuriems yra TSK, gydymo ir terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimo srityse patirties turintis gydytojas.

#### Dozavimas

##### *Su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma*

Rekomenduojama everolimuzo dozė yra 10 mg kartą per parą. Gydymą tęsti tol, kol pasireiškia klinikinė nauda arba nepageidautinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę, pacientas neturi gerti papildomos dozės, kitą dozę reikia gerti įprastu laiku.

##### *Su TSK susijusi SEGLA*

Siekiant optimalaus terapinio poveikio, gali reikėti atidžiai titruoti vaistinio preparato dozę. Dozės, kurios yra toleruojamos ir veiksmingos, įvairiems pacientams skiriasi. Kartu vartojami vaistiniai preparatai nuo epilepsijos gali įtakoti everolimuzo metabolizmą ir prisidėti prie šių skirtumų (žr. 4.5 skyrių).

Dozė parenkama individualiai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP) ir naudojant Dubois formulę, kurioje kūno svoris (S) išrašomas kilogramais, o ūgis (Ū) – centimetrais:

$$KPP = (S^{0,425} \times \bar{U}^{0,725}) \times 0,007184$$

Rekomenduojama pradinė *Votubia* dozė pacientams, kuriems yra SEGLA yra 4,5 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto. Remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, pacientams, nuo 1 iki mažiau nei 3 metų amžiaus, rekomenduojama didesnė pradinė dozė 7 mg/m<sup>2</sup> (žr. 5.2 skyrių). Norint parinkti reikiamą dozę galima skirti kelias skirtingo stiprumo *Votubia* tabletes.

Mažiausią everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus 1 savaitei nuo gydymo pradžios. Vaistinio preparato dozę reikia titruoti, kad būtų pasiekta 5-15 ng/ml mažiausioji koncentracija kraujyje. Siekiant optimalaus veiksmingumo ir atsižvelgiant į vaistinio preparato toleravimą, dozę galima didinti, kad būtų pasiekta didesnė mažiausioji koncentracija kraujyje tikslinėse jos ribose.

Siekiant tikslinės mažiausios koncentracijos kraujyje ir optimalaus klinikinio atsako, individualią vaistinio preparato dozę reikia titruoti ją didinant po 2,5 mg. Planuojant dozės titravimą reikia atsižvelgti į veiksmingumą, saugumą, kartu skiriamą gydymą ir šiuo metu esamą mažiausią koncentraciją kraujyje. Dozės titravimas atskiram pacientui gali būti pagrįstas paprasta taisykle:

Nauja everolimuzo dozė = esama dozė x (tikslinė koncentracija / esama koncentracija)

Pavyzdžiui, šiuo metu paciento vartojama pagal KPP nustatyta dozė yra 2,5 mg, o vaistinio preparato pusiausvyrinės apykaitos koncentracija yra 4 ng/ml. Norint pasiekti tikslinę koncentraciją, kuri būtų didesnė nei mažiausioji  $C_{\min}$  rodiklio 5 ng/ml riba (pvz., 8 ng/ml), nauja everolimuzo dozė būtų 5 mg (dozė didinama 2,5 mg, lyginant su esama paros doze). Tais atvejais kai patikslinta dozė nėra didinama 2,5 mg, dozę reikia suapvalinti iki kito esamo tabletės stiprumo.

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kuriems yra SEGLA, atitinka rekomendacijas SEGLA sergantiems suaugusiesiems, išskyrus pacientus nuo 1 metų iki mažiau nei 3 metų amžiaus, ir tuos, kuriems kepenų funkcija yra sutrikusi (žr. toliau poskyrį „Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi“ ir 5.2 skyrių).

SEGLA tūrį reikia įvertinti praėjus maždaug 3 mėnesiams nuo gydymo Votubia pradžios; vėliau vaistinio preparato dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į SEGLA tūrio pokytį, atitinkamą mažiausiąją vaistinio preparato koncentraciją ir toleravimą.

Pasiekus stabilią vaistinio preparato dozę, viso gydymo laikotarpiu turi būti stebima mažiausia koncentracija kraujyje kas 3-6 mėnesius pacientams, kurių KPP kinta, arba kas 6-12 mėnesių tiems pacientams, kurių KPP nesikeičia.

Gydymą tęsti tol, kol pasireiškia klinikinė nauda arba nepageidautinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę, pacientas neturi gerti papildomos dozės, kitą dozę reikia gerti įprastu laiku.

#### Dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Pasireiškus sunkių ir / ar netoleruojamų ūtariamų nepageidaujamų reakcijų, gali reikėti laikinai sumažinti vaistinio preparato dozę ir (arba) nutraukti Votubia vartojimą. Esant 1-ojo laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms, paprastai dozės koreguoti nereikia. Jeigu reikia mažinti vaistinio preparato dozę, rekomenduojama skirti maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Rekomendacijose dėl dozės mažinimo žemiau, siūloma apsvarstyti mažiausio esamo stiprumo skyrimą kas antrą dieną.

1 lentelėje apibendrintos dozės koregavimo rekomendacijos santrauka esant specifinėms nepageidaujamoms reakcijoms (taip pat žr. 4.4 skyrių).

**1 lentelė**    **Votubia dozės koregavimo rekomendacijos**

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Sunkumas<sup>1</sup></b>	<b>Votubia dozės koregavimas</b>
Neinfekcinis pneumonitas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti dėl laikino gydymo nutraukimo, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo laipsnio. Vėl pradėti skirti <i>Votubia</i> maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Visam laikui nutraukti gydymą, jei simptomai neišnyksta per 4 savaites.
	3-iojo laipsnio	Nutraukti <i>Votubia</i> vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Apsvarstyti dėl <i>Votubia</i> vartojimo atnaujinimo, skiriant maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio toksiškumas, apsvarstyti dėl vartojimo nutraukimo.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti <i>Votubia</i> vartojimą.
Stomatitas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti vartoti tokią pat <i>Votubia</i> dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo sunkumo laipsnio stomatitas, laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti skirti <i>Votubia</i> maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti skirti <i>Votubia</i> maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti <i>Votubia</i> vartojimą.
Kitoks nehematologinis toksinis poveikis (išskyrus metabolizmo sutrikimus)	2-ojo laipsnio	Jeigu toksinis poveikis toleruojamas, dozės koreguoti nereikia. Jeigu toksinis poveikis tampa netoleruojamu, laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti vartoti tokią pat <i>Votubia</i> dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo sunkumo laipsnio toksinis poveikis, laikinais nutraukti <i>Votubia</i> vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti skirti <i>Votubia</i> maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Apsvarstyti ar vėl pradėti skirti <i>Votubia</i> maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio toksiškumas, apsvarstyti dėl nutraukimo.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti <i>Votubia</i> vartojimą.

Metabolizmo sutrikimai (pvz., hiperglikemija, dislipidemija)	2-ojo laipsnio	Dozės koreguoti nereikia.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.
Trombocitopenija	2-ojo laipsnio (<75, ≥50x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti vartoti tokią pat Votubia dozę.
	3-iojo ir 4-ojo laipsnio (<50x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio ≤1 (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
Neutropenija	2-ojo laipsnio (≥1x10 <sup>9</sup> /l)	Dozės koreguoti nereikia.
	3-iojo laipsnio (<1, ≥0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤2-ojo sunkumo laipsnio (≥1x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti vartoti tokią pat Votubia dozę.
	4-ojo laipsnio (<0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤2-ojo sunkumo laipsnio (≥1x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
Neutropenija su karščiavimu	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤2-ojo sunkumo laipsnio (≥1,25x10 <sup>9</sup> /l) ir nebus karščiavimo. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.
<sup>1</sup> Nepageidaujamų reakcijų sunkumo klasifikacija pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendros terminologijos kriterijus v3.0.		

#### *Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas*

Gydant pacientus, kuriems yra SEGLA, yra **privaloma**, naudojant patvirtintus tyrimo metodus, stebėti terapinę everolimuzo koncentraciją kraujyje. Mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios, nuo bet kokio jo dozės ar farmacinės formos keitimo, nuo CYP3A4 inhibitorių vartojimo pradžios ar pastarųjų preparatų vartojimo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius) arba nuo bet kokio kepenų funkcijos pokyčio (pagal Child-Pugh) (žr. toliau poskyrį „Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi“ ir 5.2 skyrių). Mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus nuo 2 iki 4 savaičių nuo CYP3A4 induktorių vartojimo pradžios ar pastarųjų preparatų vartojimo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius), atsižvelgiant į laiką, per kurį natūraliai sumažėja indukuotų fermentų aktyvumas.

Gydant pacientus, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma (žr. 5.1 skyrių), yra rekomenduotina apsvarstyti **galimybę**, naudojant patvirtintus tyrimo metodus, stebėti terapinę everolimuzo koncentraciją kraujyje po CYP3A4 izofermento induktorių ar inhibitorių vartojimo pradžios ar pastarųjų preparatų vartojimo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius) arba po bet kokio kepenų funkcijos pokyčio (pagal Child-Pugh) (žr. toliau poskyrį „Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi“ ir 5.2 skyrių).

Kai įmanoma, viso gydymo laikotarpiu terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimui reikia naudoti tą patį tyrimo metodą ir tą pačią laboratoriją.

### Vienos farmacinės formos keitimas kita

Tiekiamos dvi Votubia farmacinės formos: tabletės ir disperguojamosios tabletės. Votubia tablečių ir Votubia disperguojamųjų tablečių **negalima** vartoti pakaitomis. Abiejų farmacinių formų negalima vartoti vienu metu, norint pasiekti reikiamą vaistinio preparato dozę. Viso gydymo laikotarpiu būtina vartoti tą pačią farmacinę formą, atsižvelgiant į indikaciją, kuriai gydyti skiriama vaistinio preparato.

Vienos farmacinės formos vartojimą keičiant kita, reikia parinkti artimiausią naujos farmacinės formos dozę miligramais, o mažiausią everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo gydymo pradžios (žr. anksčiau poskyrį „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“).

### Ypatingos pacientų grupės

#### *Senyvi pacientai*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma:

- nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasės): rekomenduojama dozė yra 7,5 mg per parą;
- vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasės): rekomenduojama dozė yra 5 mg per parą;
- sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės): Votubia rekomenduojama skirti tik jeigu siektina gydymo nauda viršija riziką. Šiuo atveju negalima viršyti 2,5 mg paros dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Jeigu gydymo metu pasikeičia paciento kepenų funkcija (Child-Pugh klasė), reikia koreguoti vaistinio preparato dozę.

Pacientams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA:

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams

Votubia nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, kuriems yra SEGLA ir sutrikusi kepenų funkcija.

18 metų ir vyresniems pacientams:

- nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasės): skirti 75 % rekomenduojamos pradinės dozės, apskaičiuotos pagal kūno paviršiaus plotą (suapvalinus iki artimiausio stiprumo tabletės);
- vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasės): skirti 50 % rekomenduojamos pradinės dozės, apskaičiuotos pagal kūno paviršiaus plotą (suapvalinus iki artimiausio stiprumo tabletės);
- sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės): Votubia rekomenduojama vartoti tik tuomet, kai laukiama vartojimo nauda viršija galimą riziką. Šiuo atveju negalima viršyti 25 % dozės, apskaičiuotos pagal kūno paviršiaus plotą (suapvalinus iki artimiausio stiprumo tabletės).

Mažiausią everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo gydymo pradžios arba nuo bet kokio kepenų funkcijos pokyčio (pagal Child-Pugh).

### Vaikų populiacija

Votubia saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų amžiaus, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma ir kuriems nėra SEGLA, neištirti. Duomenų nėra.

Votubia saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetinės savybės vaikams iki 1 metų amžiaus, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA, neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Klinikinio tyrimo rezultatai neparodė Votubia poveikio augimui ir lytiniam brendimui.

## Vartojimo metodas

Votubia būtina gerti kartą per parą kasdien tuo pačiu metu, valgant arba nevalgant (žr. 5.2 skyrių). Votubia tabletes būtina nuryti visą, užgeriant stikline vandens. Draudžiama tabletes kramtyti arba smulkinti. Tablečių negalintiems nuryti pacientams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA, Votubia tabletes (-es) galima visiškai disperguoti stiklinėje (kurioje yra maždaug 30 ml vandens) švelniai maišant, kol tabletė (-ės) visiškai suirs (maždaug 7 minutes), ir nedelsiant išgerti. Išgėrus gautą dispersiją, vaistinio preparato likučius būtina pakartotinai disperguoti tokia pat tūryje vandens ir išgerti (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems rapamicino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Neinfekcinis pneumonitas

Rapamicino darinių, įskaitant everolimuzą, klasei būdingas poveikis yra neinfekcinis pneumonitas. Neinfekcinis pneumonitas (įskaitant intersticinę plaučių ligą) buvo labai dažnai nustatytas everolimuzo vartojantiems progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie atvejai būdavo sunkūs, o retais atvejais ligoniai mirdavo. Apie neinfekcinio pneumonito diagnozę reikia pagalvoti tuo atveju, jei atsiranda nespecifinių kvėpavimo sistemos sutrikimų požymių ir simptomų, pvz., hipoksija, skystis pleuros ertmėje, kosulys ar dispnėja, bei tuo atveju, jei tinkamais tyrimais paneigta infekcinė, vėžinė ar ne vaistinio preparato sukeltos ligos diagnozė. Diferencijuojant neinfekcinio pneumonito diagnozę reikia atmesti oportunistinių infekcijų, pavyzdžiui, *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP), galimybę (žr. toliau poskyrį „Infekcijos“). Ligoniams būtina patarti nedelsiant pranešti apie bet kokius naujus ar pasunkėjusius su kvėpavimu susijusius simptomus.

Jei pacientui atsirado radiologinių pokyčių, rodančių, kad yra neinfekcinis pneumonitas, tačiau simptomų yra nedaug arba jų nėra, gydymą Votubia galima tęsti nekeičiant dozės. Jei simptomai yra vidutinio sunkumo, reikia apsvarstyti, ar nutraukti gydymo iki tol, kol simptomai palengvės. Gali reikėti skirti kortikosteroidų. Gydymą Votubia galima atnaujinti, skiriant maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartotoji.

Jei neinfekcinio pneumonito simptomai yra sunkūs, gydymą Votubia būtina nutraukti, gali tekti skirti vartoti kortikosteroidų tol, kol išnyks klinikiniai simptomai. Gydymą Votubia galima atnaujinti, skiriant maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartotoji (tai priklauso nuo individualių klinikinių aplinkybių).

Pacientams, kuriems pasireiškus neinfekciniam pneumonitui prireikia skirti kortikosteroidų, reikėtų apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP) poreikį.

#### Infekcijos

Everolimuzas turi imuninę sistemą slopinančių savybių ir gali didinti paciento jautrumą bakterinėms, grybelinėms, virusinėms ir protozojinėms infekcijoms, taip pat oportunistiniams patogenams (žr. 4.8 skyrių). Everolimuzo vartojantiems pacientams buvo lokalias ir sisteminės infekcinės ligos, įskaitant pneumoniją, kitokios bakterinės infekcinės ligos, invazinės grybelinės infekcinės ligos, pvz., aspergiliozės, kandidamiozės ar *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP), ir virusinės infekcijos, taip pat atsinaujinusių hepatito B viruso atvejų. Kai kurios iš šių infekcinių ligų buvo sunkios (pvz., pasireiškę sepsis [įskaitant sepsinį šoką], kvėpavimo ar kepenų funkcijos nepakankamumas), kai kurie suaugusieji pacientai ir vaikai mirė (žr. 4.8 skyrių).



Gydytojai ir ligoniai privalo žinoti, kad vartojant Votubia infekcijos rizika padidėja. Jeigu jau yra infekcija, liga turi būti tinkamai gydoma ir turi būti visiškai išgydyta prieš Votubia vartojimą. Kol vartojama Votubia, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda infekcinės ligos simptomų bei požymių; jei infekcija pasireiškia, gydytojas turi nedelsdamas skirti tinkamą gydymą ir nuspręsti nutraukti ar sustabdyti tolesnį Votubia vartojimą.

Jei diagnozuojama invazinė sisteminė grybelių infekcija, Votubia vartojimą būtina nedelsiant ir visam laikui nutraukti bei skirti tinkamą priešgrybelinį gydymą.

Everolimuzo vartojusiems pacientams nustatyta *pneumocystis jirovecii (carinii)* sukeltos pneumonijos (PJP, PCP) pasireiškimo atveju, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį. PJP ar PCP atvejai gali būti susiję su kartu vartojamais kortikosteroidais ar kitais imunitetą slopinančiais preparatais. Jeigu pacientams prireikia kartu skirti kortikosteroidų ar kitų imunitetą slopinančių preparatų, reikėtų apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo PJP ar PCP poreikį.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Everolimuzo vartojantiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios pasireiškė toliau išvardytais (ir ne tik šiais) simptomais: anafilaksija, dusuliu, karščio pylimu, krūtinės skausmu ar angioneurozine edema (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimu su kvėpavimo sutrikimu ar be jo) (žr. 4.3 skyrių).

### Kartu vartojami angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius (pvz. ramiprilį), gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimas su kvėpavimo sutrikimu ar be jo) (žr. 4.5 skyrių).

### Stomatitas

Stomatitas, įskaitant burnos išopėjimus ir burnos mukozitą, yra dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Votubia (žr. 4.8 skyrių). Stomatitas dažniausiai atsiranda per pirmąsias 8 gydymo savaites. Vienos grupės tyrimas parodė, kad po menopauzės krūties vėžiu sergančių pacienčių, gydytų Afinitor (everolimuzas) skiriant kartu su eksemestanu, nealkoholinio kortikosteroidinio geriamojo tirpalo, vartojimas, kaip burnos skalavimo priemonė, per pirmąsias 8 gydymo savaites, gali sumažinti stomatito dažnį ir sunkumą (žr. 5.1 skyrių). Todėl stomatito gydymas gali apimti profilaktinį (suaugusiesiems) ir (arba) terapinį lokalų gydymą, pavyzdžiui, nealkoholinio kortikosteroidinio geriamojo tirpalo vartojimą, kaip burnos skalavimo priemonę. Tačiau vengti vartoti vaistinių preparatų, kuriuose yra alkoholio, vandenilio peroksido, jodo ir čiobrelio darininių, kadangi jie gali pasunkinti būklę. Rekomenduojama stebėti ir gydyti grybelinę infekciją, ypač pacientams, kurie gydomi steroidiniais vaistinėmis preparatais. Priešgrybelinių vaistinių preparatų skirti galima tik tuo atveju, jei diagnozuota grybelių infekcija (žr. 4.5 skyrių).

### Kraujavimas

Pranešta apie keletą sunkių kraujavimo atvejų (kai kurie iš jų pasibaigė mirtimi) onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, gydytiems everolimuzu. Nebuvo pranešta apie sunkius kraujavimo iš inkstų atvejus TSK sergantiems pacientams.

Rekomenduojama atsargiai skirti Votubia pacientams, ypač kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios sutrikdo trombocitų funkciją arba kurios gali didinti kraujavimo pavojų, taip pat ir tiems pacientams, kuriems anksčiau yra buvę kraujavimo sutrikimų. Sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gydymo laikotarpiu turi atidžiai stebėti kraujavimo požymių ir simptomų pasireiškimą, ypač jeigu yra keli kraujavimo rizikos veiksniai.

## Inkstų nepakankamumo atvejai

Pacientams, gydytiems Votubia, nustatyta inkstų nepakankamumo atvejų (įskaitant ūminius inkstų nepakankamumo atvejus), iš kurių keletas baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Inkstų funkcija turi būti tikrinama ypač tiems pacientams, kuriems yra papildomų rizikos veiksnių, įtakančių tolesnę inkstų funkcijos blogėjimą.

## Laboratoriniai tyrimai ir monitoringas

### Inkstų funkcija

Pacientams, gydytiems Votubia pastebėta kreatinino koncentracijos serume padidėjimo (dažniausiai nedidelio) ir proteinurijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymo Votubia pradžią bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti inkstų funkciją, įskaitant šlapalo azoto kiekį kraujyje, baltymo kiekį šlapime ar kreatinino koncentraciją serume.

### Gliukozės koncentracija kraujyje

Pacientams, vartojusiems Votubia buvo nustatyta hiperglikemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą Votubia bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti gliukozės koncentraciją serume nevalgius. Dažnesnė stebėseną rekomenduojama Votubia skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti hiperglikemiją. Jeigu įmanoma, prieš Votubia vartojimą būtina pasiekti, kad glikemijos kontrolė būtų optimali.

### Lipidų koncentracija kraujyje

Pacientams, vartojusiems Votubia buvo nustatyta dislipidemijos (įskaitant hipercholesterolemiją ir hipertrigliceridemiją) atvejų. Taip pat rekomenduojama prieš skiriant gydymą ir gydymo Votubia metu periodiškai tirti cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas kraujyje, ir atitinkamai paskirti gydymą.

### Kraujo parametrai

Pacientams, gydytiems Votubia pastebėta hemoglobino, limfocitų, neutrofilų bei trombocitų kiekio sumažėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą Votubia bei periodiškai jo metu rekomenduojama atlikti kraujo tyrimus (nustatyti visų ląstelių kiekį).

## Sąveika

Votubia nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 ir (arba) daugelio vaistinių preparatų išmetimo pompos P-glikoproteino (PgP) inhibitoriais ir induktoriais. Jeigu **vidutinio stiprumo** CYP3A4 ir/arba PgP inhibitoriaus arba induktoriaus skyrimo kartu išvengti negalima, reikėtų atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę. Gali reikėti stebėti everolimuzo koncentraciją viso gydymo metu ir koreguoti Votubia dozę (žr. 4.5 skyrių).

Dėl kartu vartojamo **stipraus** CYP3A4/PgP inhibitoriaus labai padidėja everolimuzo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Šiuo metu turimų duomenų nepakanka dozavimo rekomendacijoms pateikti, todėl Votubia ir **stiprių** inhibitorių kartu vartoti nerekomenduojama.

Dėl galimos vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo reikia laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, kai Votubia vartojama kartu su per burną skiriamais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas. Kai Votubia vartojama kartu su per burną skiriamais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., pimozidu, terfenadinu, astemizolu, cisapridu, chinidinu, skalsių alkaloidų dariniais ar karbamazepinu), reikia stebėti pacientų būklę dėl galimo per burną skiriamų CYP3A4 substratų charakteristikų santraukoje aprašyto nepageidaujamo poveikio pasireiškimo (žr. 4.5 skyrių).

## Kepenų funkcijos sutrikimas

Votubia nerekomenduojama vartoti:

- **18 metų ir vyresniems pacientams**, ir kartu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės), nebent galima gydymo nauda viršija riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius);
- **jaunesniems kaip 18 metų pacientams, kuriems yra SEGLA** ir kartu yra sutrikusi kepenų funkcija (Child-Pugh A, B ir C klasių) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Vakcinavimas

Gydymo Votubia metu skiepyti gyva vakcina nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Vaikams, kuriems yra SEGLA ir kuriems nereikia nedelsiant pradėti skirti gydymo, rekomenduojama iš pradžių baigti rekomenduojamą vakcinavimo planą gyvosiomis vakcinomis nuo virusų, atsižvelgiant į vietines gydymo gaires.

## Žaizdų gijimo sutrikimai

Rapamicino darinių, įskaitant Votubia, klasės būdingas poveikis yra žaizdų gijimo sutrikimai, todėl prieš chirurginę intervenciją, jos metu ir po jos Votubia reikia vartoti atsargiai.

## Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

## Spindulinės terapijos komplikacijos

Gauta pranešimų apie pavojingas ir sunkias spindulines reakcijas (kaip radiacinį ezofagitą, radiacinį pneumonitą ir odos radiacijos sužalojimus), įskaitant mirtinus atvejus, kai everolimuzo buvo vartojama radioterapijos metu arba netrukus po jos. Todėl, dėl radioterapinio toksiškumo sustiprėjimo pacientams, vartojantiems everolimuzo, kuris yra glaudžiai susijęs su radioterapija, pastarojo reikia vartoti atsargiai.

Be to, gauta pranešimų apie radiacijos sugrįžimo sindromo (*angl. radiation recall syndrome*, RRS) atvejus everolimuzo vartojusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikoma radioterapija. RRS atveju reikia apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti ar laikinai sustabdyti everolimuzo vartojimą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

Everolimuzas yra CYP3A4 substratas bei PgP substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius. Vadinasi, everolimuzo absorbciją ir atitinkamai eliminaciją gali veikti preparatai, veikiantys CYP3A4 ir (arba) PgP. *In vitro* everolimuzas yra konkurencinis CYP3A4 ir mišrus CYP2D6 inhibitorius.

Žinoma ir teoriškai numanoma everolimuzo sąveika su tam tikrais CYP3A4 ir PgP inhibitoriais bei induktoriais nurodyta toliau pateiktoje 2 lentelėje.

### CYP3A4 ir PgP inhibitoriai, didinantys everolimuzo koncentraciją

Medžiagos, kurios yra CYP3A4 ar PgP inhibitoriai, gali slopinti everolimuzo metabolizmą arba jo srautą iš žarnų ląstelių ir tokiu būdu padidinti everolimuzo koncentraciją kraujyje.

### CYP3A4 ir PgP induktoriai, mažinantys everolimuzo koncentraciją

Medžiagos, kurios yra CYP3A4 ar PgP induktoriais, gali skatinti everolimuzo metabolizmą arba jo srautą iš žarnų ląstelių ir tokiu būdu mažinti everolimuzo koncentraciją kraujyje.

2 lentelė. Kitų veikliųjų medžiagų poveikis everolimuzo veikimui

Kartu vartojama veiklioji medžiaga	Vaistinių preparatų sąveika – everolimuzo AUC/C <sub>max</sub> pokytis Matematinis vidutinis santykis (stebėtas intervalas)	Rekomendacijos dėl šių vaistinių preparatų skyrimo kartu
<b>Stiprūs CYP3A4/PgP inhibitoriai</b>		
<b>Ketokonazolas</b>	AUC ↑15,3 karto (intervalas 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 karto (intervalas 2,6-7,0)	Votubia ir stiprių inhibitorių skirti kartu nerekomenduojama.
<b>Itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Manoma, kad everolimuzo koncentracija reikšmingai padidėtų.	
<b>Telitromicinas, klaritromicinas</b>		
<b>Nefazodonas</b>		
<b>Ritonaviras, atazanaviras, sakvinaviras, darunaviras, indinaviras, nelfinaviras</b>		
<b>Vidutinio stiprumo CYP3A4/PgP inhibitoriai</b>		
<b>Eritromicinas</b>	AUC ↑4,4 karto (intervalas 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 karto (intervalas 0,9-3,5)	Jeigu negalima išvengti skirimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais arba PgP inhibitoriais, tai reikia daryti atsargiai.  <i>Pacientams, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma:</i> Jeigu pacientui reikia skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 ar PgP inhibitoriumi, reikia pagalvoti apie galimybę dozę sumažinti iki 5 mg arba 2,5 mg per parą. Tačiau kliniki- nių duomenų, kad tokiu būdu būtų koreguojama dozė, nėra. Dėl esamų skirtumų tarp pacientų rekomenduojamas dozės koregavimas gali nebūti optimalus visiems asmenims, todėl rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia šalutinis poveikis. Jeigu vidutinio stiprumo inhibitorius
<b>Imatinibas</b>	AUC ↑ 3,7 karto C <sub>max</sub> ↑ 2,2 karto	
<b>Verapamilis</b>	AUC ↑3,5 karto (intervalas 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 karto (intervalas 1,3-3,8)	
<b>Geriamasis ciklosporinas</b>	AUC ↑2,7 karto (intervalas 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 karto (intervalas 1,3-2,6)	
<b>Kanabidiolis (P-gp inhibitorius)</b>	AUC ↑2,5 karto C <sub>max</sub> ↑2,5 karto	
<b>Flukonazolas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	
<b>Diltiazemas</b>		
<b>Dronedaronas</b>		

<p><b>Amprenaviras, fosamprenaviras</b></p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.</p>	<p>yra nutraukiamas, tai prieš Votubia dozės padidinimą iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvarstomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 2 – 3 dienas (dažniausiai naudojamų vidutinio stiprumo inhibitorių vidutinis eliminacijos laikotarpis) (taip pat žr. „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“ 4.2 skyriuje).</p> <p><i>Pacientams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA:</i></p> <p>Jeigu pacientui Votubia reikia skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 ar PgP inhibitoriumi, paros dozę reikia mažinti maždaug 50 %. Jei pasireikštų nepageidaujamų reakcijų, dozę gali reikėti dar mažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Mažiausiąją everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo tada, kai buvo pradėta skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 arba PgP inhibitoriaus. Jeigu vidutinio stiprumo inhibitoriaus skyrimas nutraukiamas, prieš Votubia dozės padidinimą iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvarstomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 2 – 3 dienas (dažniausiai naudojamų vidutinio stiprumo inhibitorių vidutinis eliminacijos laikotarpis). Everolimuzo mažiausiąją koncentraciją reikia nustatyti bent po 1 savaitės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).</p>
<p><b>Greipfrutų sultys arba kitos maisto medžiagos, keičiančios CYP3A4/PgP aktyvumą</b></p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija (poveikis svyruoja plačiose ribose).</p>	<p>Šio derinio reikia vengti.</p>

<b>Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai</b>		
<b>Rifampicinas</b>	AUC ↓63 % (intervalas 0–80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (intervalas 10–70 %)	Votubia reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais.
<b>Deksametazonas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	<i>Pacientams, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma:</i> Jeigu pacientui Votubia reikia skirti kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, vaistinio preparato paros dozę galima didinti nuo 10 mg iki 20 mg (dozę reikia didinti po 5 mg arba mažiau 4-ąją ir 8-ąją parą, skaičiuojant nuo induktoriaus vartojimo pradžios). Manoma, kad skiriant tokią Votubia dozę, vaistinio preparato AUC rodiklis bus maždaug lygus šiam rodikliui, kai vaistinio preparato skiriama be induktoriaus. Tačiau klinikinių duomenų, kai stiprių CYP3A4 induktorių vartojantiems pacientams tokiu būdu būtų koreguojama Votubia dozė, nėra. Jeigu induktoriaus vartojimas nutraukiamas, Votubia dozė sumažinama iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvarstomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 3-5 dienas (pagrįstas laikotarpis, kol reikšmingai sumažėja fermentų aktyvumas) (taip pat žr. „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“ 4.2 skyriuje).
<b>Priešepilepsiniai vaistiniai preparatai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas)</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	
<b>Efavirenzas, nevirapinas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	<i>Pacientams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA:</i> Stiprių CYP3A4 induktorių kartu vartojantiems pacientams gali reikėti didinti Votubia dozę, kad būtų pasiekta tokia pati ekspozicija kaip šių stiprių induktorių nevartojantiems pacientams. Vaistinio preparato dozę reikia titruoti, kad būtų pasiekta 5-15 ng/ml mažiausioji koncentracija kraujyje. Jeigu ši koncentracija yra mažesnė kaip 5 ng/ml, vaistinio preparato paros dozę galima didinti po 2,5 mg kas 2 savaites, prieš didinant dozę nustatant mažiausiąją koncentraciją ir vertinant vaistinio preparato toleravimą.

		<p>Kartu paskyrus vartoti dar kitą stiprų CYP3A4 induktorių, papildomo dozės koregavimo gali nereikėti. Mažiausią everolimuzo koncentraciją reikia iširti po 2 savaičių nuo papildomo induktoriaus vartojimo pradžios. Prireikus dozę reikia didinti po 2,5 mg, kad būtų išlaikyta tikslinė mažiausioji koncentracija kraujyje.</p> <p>Nutraukus vieno iš kelių kartu paskirtų stiprių CYP3A4 induktorių vartojimą, papildomo dozės koregavimo gali nereikėti. Mažiausią everolimuzo koncentraciją reikia iširti po 2 savaičių nuo vieno iš kelių stiprių CYP3A4 induktorių vartojimo nutraukimo. Jeigu nutraukiamas visų stiprių induktorių skyrimas, prieš Votubia dozės sumažinimą iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvarstomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 3 – 5 dienas (pagrįstas laikotarpis, kol reikšmingai sumažėja fermentų aktyvumas). Everolimuzo mažiausią koncentraciją reikia nustatyti praėjus nuo 2 iki 4 savaičių, atsižvelgiant į laiką, per kurį natūraliai sumažėja indukuotų fermentų aktyvumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).</p>
<b>Jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina stipriai sumažėjusi ekspozicija.	Gydymo everolimuzu metu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti negalima.

#### Preparatai, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti vartojamas everolimuzas

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, mažai tikėtina, kad po kartotinių 10 mg geriamojo everolimuzo paros dozių vartojimo susidariusi sisteminė preparato koncentracija slopintų PgP, CYP3A4 ir CYP2D6 aktyvumą. Tačiau negalima atmesti, kad CYP3A4 ir PgP aktyvumas bus slopinamas žarnų ląstelėse. Su sveikais savanoriais atlikto vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis nustatyta, kad everolimuzo skiriant kartu su per burną vartojamo midazolamo doze (jautriu CYP3A substrato bandiniu), 25 % padidėjo midazolamo  $C_{max}$  rodiklis ir 30 % padidėjo midazolamo  $AUC_{(0-inf)}$  rodiklis. Tikėtina, kad šį poveikį lėmė tai, kad everolimuzas slopino žarnų ląstelių CYP3A4 aktyvumą. Taigi, everolimuzas gali keisti kartu per burną vartojamų CYP3A4 substratų biologinį prieinamumą. Tačiau kliniškai reikšmingo poveikio sisteminiu būdu vartojamų CYP3A4 substratų ekspozicijai nesitikima (žr. 4.4 skyrių).

EXIST-3 (CRAD001M2304) tyrimo metu paskyrus everolimuzo, vaistinių preparatų nuo epilepsijos karbamazepino, klobazamo ir klobazamo metabolito N-desmetilklobazamo koncentracijos, nustatytos prieš dozės vartojimą, padidėjo maždaug 10 %. Toks šių vaistinių preparatų nuo epilepsijos koncentracijų, nustatytų prieš dozės vartojimą, padidėjimas gali būti kliniškai nereikšmingas, tačiau gali reikėti apsvarstyti vaistinių preparatų nuo epilepsijos, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas (pvz., karbamazepino), dozių koregavimo klausimą. Everolimuzo paskyrimas neįtakoją vaistinių preparatų nuo epilepsijos, kurie yra CYP3A4 substratai (klonazepamo, diazepamato, felbamato ir zonisamido), prieš dozės vartojimą nustatomų koncentracijų.

## Kartu vartojami AKF inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius (pvz. ramiprilį), gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

## Vakcinavimas

Gydymo Votubia metu imuniteto atsakas į vakcinavimą gali pakisti, todėl vakcinos gali būti mažiau veiksmingos. Gydant Votubia gyvų vakcinų (pvz., intranazalinių gripo, tymų, kiaulytės, raudonukės, geriamųjų poliomielite, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), geltonosios karštinės, vėjaraupių ir TY21a vidurių šiltinės) vartoti nerekomenduojama.

## Radiacinis gydymas

Gauta pranešimų apie toksinio radioterapijos poveikio sustiprėjimo atvejus pacientams, vartojantiems everolimuzo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys/Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., geriamuosius, švirkščiamuosius arba implantuojamuosius neestrogenų hormoninius kontraceptinius preparatus gimstamumui kontroliuoti, progesterono turinčius kontraceptinius preparatus, histerektomiją, kiaušintakių perrišimą, visišką abstinenciją, barjerinius metodus, gimdos spiralę (GS) ir/arba moters ar vyro sterilizavimo metodą) gydymosi everolimuzu metu ir dar iki 8 savaičių nuo jo vartojimo pabaigos.

Vyriškosios lyties pacientams nereikia drausti susilaukti vaikų.

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie everolimuzo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Everolimuzo nėščioms moterims bei vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, vartoti nerekomenduojama.

### Žindymas

Ar everolimuzo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto everolimuzas ir (arba) jo metabolitai gerai patenka į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių), todėl everolimuzo vartojančioms moterims maitinti krūtimi negalima gydymo laikotarpiu ir 2 savaites po paskutinės dozės pavartojimo.

### Vaisingumas

Ar everolimuzas gali sukelti pacientų vyrų ir moterų nevaisingumą, nėra žinoma, tačiau pacientėms moterims buvo pastebėta antrinė amenorėja ir susijusio liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) pusiausvyros sutrikimas (apie ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtą poveikį vyrų ir moterų lytinei sistemai, taip pat žr. 5.3 skyriuje). Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, gydymo everolimuzu metu vyrų ir moterų vaisingumas gali pakisti (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Votubia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus būtina perspėti, kad atsargiai vairuotų ir valdytų mechanizmus, jeigu gydymo Votubia metu pasireikštų nuovargis.



## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Votubia saugumo duomenys nustatyti atlikus tris atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, pagrindinius, III fazės tyrimus, įskaitant dvigubai koduoto ir atvirojo gydymo laikotarpius, ir nerandomizuotą, atvirąjį, vienos šakos II fazės tyrimą (n=612, įskaitant 409 jaunesnius kaip 18 metų pacientus; ekspozicijos trukmės mediana buvo 36,8 mėnesio [svyravo nuo 0,5 iki 82,2 mėnesio]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304)** tyrimas: tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas papildomas gydymas nedidele ir didele everolimuzo ekspozicija (nedidelė mažiausioji koncentracija [NMK] svyravo 3-7 ng/ml ribose [n=117], o didelė mažiausioji koncentracija [DMK] svyravo 9-15 ng/ml ribose [n=130]) su placebo poveikiu (n=119) pacientams, kuriems buvo TSK ir gydymui atsparių priepuolių bei kurie vartojo 1-3 vaistinius preparatus nuo epilepsijos. Dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 18 savaitių. Kumuliacinės Votubia ekspozicijos trukmės mediana (361 pacientui, kuris vartojo bent vieną everolimuzo dozę) buvo 30,4 mėnesio (svyravo nuo 0,5 iki 48,8 mėnesio).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** tyrimas: tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas everolimuzo (n=79) ir placebo (n=39) poveikis pacientams, kuriems buvo nustatyta arba TSK ir inkstų angiomiolipoma (n=113), arba sporadinė limfangiolejomiomatozė (LAM) ir inkstų angiomiolipoma (n=5). Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 48,1 savaitės (svyravo nuo 2 iki 115 savaitių) Votubia vartojusiems pacientams ir 45,0 savaitės (svyravo nuo 9 iki 115 savaitių) placebo grupės pacientams. Kumuliacinės Votubia ekspozicijos trukmės mediana (112 pacientų, kurie vartojo bent vieną everolimuzo dozę) buvo 46,9 mėnesio (svyravo nuo 0,5 iki 63,9 mėnesio).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** tyrimas: tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas everolimuzo (n=78) ir placebo (n=39) poveikis pacientams, kuriems nustatytas TSK ir yra SEGLA, nepriklausomai nuo pacientų amžiaus. Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 52,2 savaitės (svyravo nuo 24 iki 89 savaitių) Votubia vartojusiems pacientams ir 46,6 savaitės (svyravo nuo 14 iki 88 savaitių) placebo grupės pacientams. Kumuliacinės Votubia ekspozicijos trukmės mediana (111 pacientų, kurie vartojo bent vieną everolimuzo dozę) buvo 47,1 mėnesio (svyravo nuo 1,9 iki 58,3 mėnesio).
- **CRAD001C2485** tyrimas: tai buvo II fazės perspektyvinis, atviras, vienos grupės klinikinis SEGLA (n=28) pacientų, vartojančių everolimuzo, tyrimas. Poveikio trukmės mediana buvo 67,8 mėnesio (svyravo nuo 4,7 iki 83,2 mėnesio).

Toliau aprašyti nepageidaujami reiškiniai, kurie laikomi susijusiais su Votubia vartojimu (t. y., nepageidaujamos reakcijos), atsižvelgiant į visų anksčiau nurodytų tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų duomenų peržiūrą ir medicininį įvertinimą.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis  $\geq 1/10$ ) iš surinktų apibendrintų saugumo duomenų (mažėjančia tvarka) yra: stomatitas, karščiavimas, nazofaringitas, viduriavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, vėmimas, kosulys, bėrimas, galvos skausmas, amenorėja, spuogai (aknė), pneumonija, šlapimo takų infekcija, sinusitas, nereguliarios menstruacijos, faringitas, sumažėjęs apetitas, nuovargis, hipercholesterolemija ir hipertenzija.

Dažniausiai pasireiškusios 3-4-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis  $\geq 1\%$ ) buvo pneumonija, stomatitas, amenorėja, neutropenija, karščiavimas, nereguliarios menstruacijos, hipofosfatemija, viduriavimas ir celiulitas. Vertinta naudojant bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (CTCAE) 3.0 ir 4.03 versijas.

## Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

3 lentelėje pateikiamas pacientams, vartojusiems everolimuzo, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis trijų TSK klinikinių tyrimų (įskaitant abu dvigubai koduotus ir atvirą tyrimo tęsinį), duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Sutrikimų dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai reti  $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**3 lentelė. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo TSK sergantys pacientai, metu pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	Nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pneumonija <sup>a</sup> , šlapimo takų infekcija, sinusitas, faringitas
Dažni	Vidurinės ausies uždegimas, celiulitas, streptokokinis faringitas, virusinis gastroenteritas, gingivitas
Nedažni	<i>Herpes zoster</i> , sepsis, virusinis bronchitas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, limfopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Sumažėjęs apetitas, hipercholesterolemija
Dažni	Hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperglikemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga, agresija, irzlumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas
Nedažni	Pakitęs skonis
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai dažni	Hipertenzija
Dažni	Limfedema
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Kosulys
Dažni	Epistaksė, pneumonitas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Stomatitas <sup>b</sup> , viduriavimas, vėmimas
Dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, pilvo skausmas, pilvo pūtimas, burnos skausmas, gastritas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Bėrimas <sup>c</sup> , spuogai ( <i>Acne</i> ) <sup>c</sup>
Dažni	Odos sausmė, į aknę panašus dermatitas, niežulys, alopecija
Nedažni	Angioneurozinė edema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Nedažni	Rabdomiolizė
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Proteinurija
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	
Labai dažni	Amenorėja <sup>d</sup> , nereguliarios menstruacijos <sup>d</sup>
Dažni	Menoragija, kiaušidės cista, kraujavimas iš makšties
Nedažni	Vėluojančios menstruacijos <sup>d</sup>

<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Karščiavimas, nuovargis
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Padidėjusi laktato dehidrogenazės koncentracija kraujyje, padidėjęs liuteinizuojančio hormono kiekis kraujyje, sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Padidėjęs folikulus stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos</b>	
Dažnis nežinomas <sup>e</sup>	Radiacijos sugrįžimo sindromas ( <i>angl. radiation recall syndrome</i> , RRS), sustiprėjusi spindulinė reakcija
<sup>a</sup>	Įskaitant <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> sukeltą pneumoniją (PJP, PCP).
<sup>b</sup>	Įskaitant (labai dažnus) stomatitą, burnos išopėjimą, aftinę opą; (dažnus) liežuvio išopėjimą, lūpų išopėjimą ir (nedažnus) dantenu skausmą, glositą.
<sup>c</sup>	Įskaitant (labai dažnus) bėrimą; (dažnus) eritematozinį bėrimą, eritemą ir (nedažnus) generalizuotą bėrimą, makulopapulinį bėrimą, makulinį bėrimą.
<sup>d</sup>	Dažnis įvertintas gydymo metu apibendrinus moterų grupės nuo 10 iki 55 metų amžiaus tyrimų duomenis.
<sup>e</sup>	Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinių preparatų pateikus į rinką.

#### Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu buvo gauta pranešimų apie sunkius, taip pat mirtinus atsinaujinusio hepatito B atvejus, susijusius su everolimuzo vartojimu. Slopinant imunitetą infekcijos atsinaujinimas yra laukiama reakcija.

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistinių preparatų pateikus į rinką, gauta pranešimų apie inkstų nepakankamumo atvejus, vartojant everolimuzą (įskaitant mirtį lėmusius atvejus), proteinuriją ir padidėjusią kreatinino koncentraciją serume. Rekomenduojama tikrintis inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenimis gauta pranešimų apie kraujavimo atvejus everolimuzo vartojusiems pacientams. Retais atvejais pranešta apie mirties atvejus onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Nebuvo pranešta apie sunkaus kraujavimo iš inkstų atvejus TSK sergantiems pacientams.

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gavus spontanių pranešimų nustatyta, kad everolimuzo vartojimas buvo susijęs su *pneumocystis jirovecii (carinii)* sukeltos pneumonijos (PJP, PCP) pasireiškimo atvejais, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.4 skyrių).

Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos onkologijos srities klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatų pateikus į rinką, buvo širdies nepakankamumas, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, sutrikęs žaizdų gijimas ir hiperglikemija.

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistinių preparatų pateikus į rinką, gauta pranešimų apie pasireiškusius angioneurozinės edemos atvejus vartojant kartu su AKF inhibitoriais arba be jų (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

22 iš 28 SEGLA sergančių pacientų dalyvavusių II fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime, bei 101 iš 117 SEGLA sergančių pacientų, dalyvavusių III fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime, buvo jaunesni nei 18 metų. 299 iš 366 pacientų, kuriems buvo TSK ir gydymui atsparių priepuolių ir kurie dalyvavo III fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime, buvo jaunesni nei 18 metų. Bendrasis vaikams ir paaugliams stebėtų nepageidaujamų reakcijų pobūdis, dažnis ir sunkumas dažniausiai buvo panašūs į nustatytuosius suaugusiesiems, išskyrus infekcijas, kurios pasireiškė dažniau ir sunkesniais formomis jaunesniems kaip 6 metų vaikams. Iš 137 <6 metų amžiaus pacientų 49 (36%) buvo nustatytos 3/4-ojo laipsnio infekcijos, lyginant su 53 iš 272 (19%) nuo 6 iki <18 metų pacientais ir 27 iš 203 (13%) ≥18 metų amžiaus pacientais. Tarp 409 <18 metų amžiaus pacientų, vartojusių everolimuzo, pranešta apie du mirties atvejus dėl infekcijos.

## Senyvi pacientai

Klinikinių onkologinių tyrimų saugumo duomenimis 37 % pacientų, gydytų everolimuzu buvo  $\geq 65$  metų amžiaus. Onkologinių pacientų, kuriems reikėjo nutraukti everolimuzo vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų, skaičius buvo didesnis  $\geq 65$  metų amžiaus grupėje (20 % lyginant su 13 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą buvo pneumonitas (įskaitant intersticinę plaučių ligą), nuovargis, dusulys ir stomatitas.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie perdozavusius žmones gauta labai nedaug. Vartotos vienkartinės ne didesnės kaip 70 mg dozės, jų ūminis toleravimas suaugusiesiems buvo priimtinas.

Įtarus vaistinio preparato perdozavimą, būtina nustatyti everolimuzo koncentraciją kraujyje. Bet kokiu perdozavimo atveju reikia imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių. Joks reikšmingas everolimuzo kiekis nėra pašalinamas dializės būdu (per 6 hemodializės valandas buvo pašalinta mažiau kaip 10 % preparato).

## Vaikų populiacija

Turima duomenų apie nedaug atvejų, kai vaikai vartojo didesnę kaip 10 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę per parą. Negauta pranešimų, kad šiais atvejais būtų pasireiškę ūminio toksinio poveikio požymių.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai dariniai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EG02.

## Veikimo mechanizmas

Everolimuzas yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitorius. mTOR yra svarbiausia serino treonino kinazė, kurios aktyvumas daugelio žmonių vėžinių susirgimų atveju padidėja. Everolimuzas susijungia su viduląsteliniu baltymu FKBP-12, sudarydamas kompleksą, kuris slopina mTOR komplekso-1 (mTORC1) aktyvumą. mTORC1 signalo perdavimo slopinimas susijęs su baltymų transliavimu ir sinteze, nes sumažėja S6 ribosominės proteinkinazės (S6K1) ir eukariotinio elongacijos faktoriaus 4E-prijungiančio baltymo (4EBP-1), reguliuojančio ląstelės cikle, angiogenezėje ir glikolizėje dalyvaujančius baltymus, aktyvumas. Everolimuzas gali mažinti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekį. Pacientams, turintiems TSK, gydymo everolimuzu metu didėja KEAF-A ir mažėja KEAF-D lygiai. Everolimuzas yra stiprus naviko ląstelių, endotelio ląstelių, fibroblastų ir su kraujagyslėmis susijusių lygiųjų raumenų ląstelių augimo ir proliferacijos inhibitorius bei *in vitro* ir *in vivo* sumažina solidinio naviko glikolizę.

Du svarbiausi mTORC1 signalo perdavimo reguliatoriai yra onkogeno supresoriai TSC (angl. *tuberin-sclerosis complexes 1 & 2*, TSC1, TSC2). Netekus TSC1 arba TSC2, padidėja rheb-GTP kiekis; rheb-GTP yra Ras baltymų grupės GTP-azė, kuri sąveikauja su mTORC1 kompleksu ir jį aktyvuoja. Aktyvavus mTORC1, paleidžiama nuosekli kinazių signalo perdavimo kaskada, įskaitant S6 kinazių aktyvinimą. Kai yra tuberozinės sklerozės komplekso sindromas, dėl inaktyvinančių TSC1 geno arba TSC2 geno mutacijų visame organizme pradeda formuotis hamartomos.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### Su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma

EXIST-2 (CRAD001M2302) tyrimas: atliktas atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas Votubia veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems buvo nustatyta TSK ir inkstų angiomiolipoma. Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems naudojant KT ar MRT tyrimą buvo nustatyta bent viena  $\geq 3$  cm ilgio (matuojant didžiausiame skersmenyje) angiomiolipoma (remiantis tyrimo centro radiologo įvertinimu).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo angiomiolipomos atsako dažnis, remiantis nepriklausomo centralizuoto radiologo įvertinimu. Analizė buvo atliekama stratifikuojant pagal fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos vartojimą randomizacijos metu (taip arba ne).

Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo laikotarpis iki angiomiolipomos progresavimo ir odos pažeidimų atsako dažnis.

Į tyrimą atsitiktiniu būdu buvo įtraukti iš viso 118 pacientų, 79 iš jų buvo skiriama 10 mg Votubia paros dozė, o 39 – placebo. Pacientų amžiaus mediana buvo 31 metai (svyravo nuo 18 iki 61 metų; 46,6 % pacientų įtraukimo į tyrimą metu buvo jaunesni kaip 30 metų), 33,9 % pacientų buvo vyriškos lyties, ir 89,0 % jų buvo baltaodžiai. 83,1 % į tyrimą įtrauktų pacientų nustatyta  $\geq 4$  cm (28,8 % –  $\geq 8$  cm) dydžio angiomiolipomų, 78,0 % pacientų nustatyta abiejų inkstų angiomiolipomų, o 39,0 % jų anksčiau buvo atlikta inksto embolizacija ar nefrektomija; 96,6 % pacientų tyrimo pradžioje nustatyta odos pažeidimų, o 44,1 % pacientų nustatyta tikslinių SEGLA (bent viena SEGLA  $\geq 1$  cm ilgio didžiausiame skersmenyje).

Tyrimo rezultatai vertinant pirminę vertinamąją baigtį parodė, kad geriausias bendras angiomiolipomos atsako dažnis nustatytas Votubia vartojusių pacientų geriausias bendroje grupėje buvo 41,8 % (95 % PI: 30,8, 53,4), lyginant su 0 % atsaku (95 % PI: 0,0, 9,0) placebo grupėje ( $p < 0,0001$ ) (žr. 4 lentelę).

Pacientams, kurie iš pradžių buvo priskirti placebo grupei, buvo leidžiama pereiti į everolimuzo vartojančiųjų grupę tuo metu, kai buvo nustatomas angiomiolipomos progresavimas, ir patvirtinus, kad gydymas everolimuzu yra pranašesnis už placebo vartojimą. Galutinės duomenų analizės metu (4 metai po paskutinio atsitiktinio paciento) nustatyta, kad everolimuzo ekspozicijos trukmės mediana buvo 204,1 savaitė (svyravo nuo 2 iki 278 savaitžių). Duomenų analizės metu geriausias bendrasis angiomiolipomos atsako dažnis padidėjo iki 58,0 % (95 % PI: 48,3; 67,3), su stabilia ligos eiga 30,4 % (žr. 4 lentelę).

Tyrimo metu tarp pacientų, gydytų everolimuzu, nebuvo gauta pranešimų apie angiomiolipomos, susijusios su nefrektomijos būkle, ir tik vienas inkstų embolizacijos atvejis.

4 lentelė. EXIST-2 tyrimas – angiomiolipomos atsakas

	Pirminė analizė <sup>3</sup>			Galutinė analizė <sup>4</sup>
	Votubia n=79	Placebas n=39	p reikšmė	Votubia n=112
<b>Pirminė analizė</b>				
Angiomiolipomos atsako dažnis <sup>1,2</sup> – %	41,8	0	<0,0001	58,0
95 % PI	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
<b>Geriausias bendrasis angiomiolipomos atsakas – %</b>				
Atsakas	41,8	0		58,0
Stabili ligos eiga	40,5	79,5		30,4
Progresavimas	1,3	5,1		0,9
Neįvertinama	16,5	15,4		10,7
<sup>1</sup>	Remiantis nepriklausomo centralizuoto radiologo įvertinimu.			
<sup>2</sup>	Angiomiolipomos atsakas buvo patvirtinamas atlikus kartotinį vaizdinį tyrimą. Atsakas buvo apibrėžiamas kaip: $\geq 50$ % sumažėjęs suminis angiomiolipomos tūris lyginant su pradine reikšme ir naujų $\geq 1,0$ cm ilgio didžiausiame skersmenyje angiomiolipomų nebuvimas, ir nepadidėjęs inkstų tūris $>20$ % nuo mažiausiosios reikšmės, ir $\geq 2$ -ojo sunkumo laipsnio su angiomiolipoma susijusio kraujavimo nepasireiškimas.			
<sup>3</sup>	Pirminė dvigubai koduotu būdu atlikto tyrimo laikotarpio duomenų analizė.			
<sup>4</sup>	Galutinė duomenų analizė apima ir pacientų, kuriems placebo vartojimas buvo pakeistas į everolimuzą, duomenis; everolimuzo ekspozicijos trukmės mediana buvo 204,1 savaitės.			

Tiriamąjį vaistinio preparato poveikis angiomiolipomos atsako dažniui buvo panašus visuose tirtuose pacientų pogrupiuose (t. y., vartojusiesiems fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos ir šių vaistinių preparatų nevartojusiesiems, taip pat atsižvelgiant į lytį, amžių ir rasę) pirminės veiksmingumo analizės metu.

Galutinės analizės metu, angiomiolipomos tūrio sumažėjimas pagerėjo ilgalaikio gydymo Votubia metu. 12, 96 ir 192 savaitės metu nustatytas  $\geq 30$  % tūrio sumažėjimas atitinkamai 75,0 %, 80,6 % ir 85,2 % gydytų pacientų. Panašiai tuo pačiu metu,  $\geq 50$  % tūrio sumažėjimas buvo nustatytas atitinkamai 44,2 %, 63,3 % ir 68,9 % gydytų pacientų.

Laikotarpio iki angiomiolipomos progresavimo mediana placebo vartojusiųjų grupėje buvo 11,4 mėnesių, o vartojusiųjų everolimuzo grupėje šis progresavimo laikotarpis nebuvo pasiektas (RS 0,08; 95 % PI: 0,02, 0,37;  $p < 0,0001$ ). Progresavimas nustatytas 3,8 % everolimuzo vartojusių pacientų, lyginant su 20,5 % placebo grupės pacientų. Apskaičiuotas progresavimo nebuvimo dažnis po 6 mėnesių buvo 98,4 % everolimuzo vartojusiųjų grupėje ir 83,4 % placebo grupėje. Galutinės analizės metu, angiomiolipomos progresavimo mediana nebuvo pasiekta. Angiomiolipomos progresavimas nustatytas 14,3 % pacientų. Numatomas angiomiolipomos progresavimo dažnis be ligos 24 ir 48 mėnesių buvo atitinkamai 91,6 % ir 83,1 %.

Pirminės analizės metu, odos pažeidimų atsako dažnis Votubia vartojusiesiems pacientams buvo 26,0 % (95 % PI: 16,6, 37,2) ir 0 % (95 % PI: 0,0, 9,5) placebo grupės pacientams ( $p = 0,0002$ ). Galutinės analizės metu, odos pažeidimų atsako dažnis išaugo iki 68,2 % (95 % PI: 58,5, 76,9), vienam pacientui patvirtintas visiškas klinikinis odos pažeidimo atsakas ir nė vienam pacientui ligos progresavimas, kaip geriausias atsakas.

Tiriamosios analizės metu pacientams, sergantiems TSK su angiomiolipoma, kuriems taip pat yra SEGA, SEGA atsako dažnis (daliai pacientų su  $\geq 50$  % sumažėjimu nuo pradinės tikslinės odos pažeidimo apimties, progresavimo nebuvo) buvo 10,3 % everolimuzo pirminės analizės metu (nebuvo gauta atsakymų iš 13 pacientų, vartojusių placebo su SEGA pažeidimu gydymo pradžioje) ir išaugo iki 48,0 % galutinės analizės metu.

EXIST-2 (CRAD001M2302) tyrime dalyvavusių pogrupių duomenų rezultatai, atlikti pirminės analizės metu rodo, kad angioliipomos atsako dažnis sumažėja kai vaistinio preparato koncentracija yra mažesnė nei 5 ng/ml nustatymo riba (žr. 5 lentelę).

**5 lentelė. EXIST-2 tyrimas – angioliipomos atsako dažnis pagal vidutinę C<sub>min</sub> kategoriją pirminės analizės metu**

Vidutinė C <sub>min</sub> kategorija	Pacientų skaičius	Atsako dažnis	95 % pasikliautinis intervalas
≤5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
>5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Skirtumas <sup>1</sup>		-0,224	-0,475, 0,027

<sup>1</sup> Skirtumas “≤5 ng/ml” atėmus “>5 ng/ml”

#### Su TSK susijusi SEGLA

##### *III fazės tyrimas SEGLA sergantiems pacientams*

Atliktas EXIST-1 (CRAD001M2301) tyrimas, t.y., atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, III fazės tyrimas, kurio metu buvo skiriama Votubia arba placebo SEGLA sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo jų amžiaus. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo skiriama arba Votubia, arba atitinkamo placebo. Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems MRT tyrimo metu buvo nustatytas bent vienas ≥1,0 cm dydžio ilgiausiame skersmenyje SEGLA būdingas pakitimas (remiantis tyrimo centro radiologo įvertinimu). Be to, į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems atlikus keletą radiologinių tyrimų buvo patvirtintas SEGLA augimas, naujų ≥1,0 cm dydžio ilgiausiame skersmenyje SEGLA būdingų pakitimų atsiradimas arba naujai atsiradusi ar pablogėjusi hidrocefalija.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SEGLA atsako dažnis remiantis nepriklausomo centralizuoto radiologijos centro įvertinimu. Duomenys buvo analizuojami stratifikuojant pagal fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos vartojimą atsitiktinės atrankos metu (vartojo arba nevartojo).

Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys pagal hierarchinę tyrimų tvarką buvo šios: absoliutus visų traukulinių įvykių, registruotų 24 valandų trukmės EEG, dažnio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės, laikas iki SEGLA progresavimo ir odos pokyčių atsako dažnis.

Iš viso į tyrimą buvo atrinkta 117 pacientų, iš jų 78 pacientams buvo paskirta Votubia, o 39 – placebo. Abi tiriamosios grupės iš esmės buvo panašios pagal demografinius duomenis, pradines ligos ypatybes ir anksčiau skirtą gydymą nuo SEGLA. Bendroje tyrimo populiacijoje 57,3 % pacientų buvo vyriškos lyties, ir 93,2 % – baltaodžiai. Pacientų amžiaus vidurkis bendroje tyrimo populiacijoje buvo 9,5 metų (Votubia grupėje nuo 1,0 iki 23,9; placebo grupėje nuo 0,8 iki 26,6 metų), įtraukimo į tyrimą metu 69,2 % pacientų buvo nuo 3 iki <18 metų amžiaus ir 17,1 % pacientų buvo jaunesni kaip 3 metų.

Iš visų į tyrimą įtrauktų pacientų, 79,5 % SEGLA nustatytos abiejuose galvos smegenų pusrutuliuose, 42,7 % nustatyti ≥2 tiksliniai SEGLA būdingi pakitimai, 25,6 % – augimas žemyn, 9,4 % – gilios parenchiminės invazijos požymių, 6,8 % – radiologinių hidrocefalijos požymių, o 6,8 % pacientų anksčiau buvo atlikta su SEGLA susijusi chirurginė operacija. 94,0 % pacientų tyrimo pradžioje nustatyta odos pokyčių, o 37,6 % pacientų – tikslinių inkstų angioliipomos pažaidų (bent viena ≥1,0 cm dydžio ilgiausiame skersmenyje angioliipoma).

Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana Votubia vartojusiųjų grupėje buvo 9,6 mėnesio (svyravo nuo 5,5 iki 18,1 mėnesių), o placebo grupėje – 8,3 mėnesio (svyravo nuo 3,2 iki 18,3 mėnesių).

Tyrimo rezultatai rodo, kad Votubia buvo pranašesnis už placebo vertinant pirminę vertinamąją baigtį, t.y., geriausią bendrąjį SEGLA atsaką ( $p < 0,0001$ ). Atsako dažnis Votubia vartojusiųjų grupėje buvo 34,6 % (95 % PI: 24,2; 46,2), lyginant su 0 % (95 % PI: 0,0; 9,0) placebo grupėje (žr. 6 lentelę). Be to, visiems 8 Votubia vartojusiųjų grupės pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta radiologinių hidrocefalijos požymių, šio tyrimo eigoje sumažėjo skilvelių tūris.

Pacientams, kurie iš pradžių buvo priskirti placebo grupei, buvo leidžiama pereiti į everolimuzo vartojančiųjų grupę tuo metu, kai buvo nustatomas SEGLA progresavimas, ir patvirtinus, kad gydymas everolimuzu yra pranašesnis už placebo vartojimą. Visų pacientų, kuriems buvo skirta bent viena everolimuzo dozė, būklė buvo toliau stebima iki vaistinio preparato vartojimo nutraukimo arba tyrimo pabaigos. Galutinės duomenų analizės metu nustatyta, kad tokiems pacientams vaistinio preparato ekspozicijos trukmės mediana buvo 204,9 savaitės (svyravo nuo 8,1 iki 253,7 savaitės). Galutinės duomenų analizės metu geriausias bendrasis SEGLA atsako dažnis padidėjo iki 57,7 % (95 % PI: 47,9; 67,0).

Visu klinikinio tyrimo laikotarpiu nė vienam pacientui neprireikė chirurginės intervencijos dėl SEGLA.

#### 6 lentelė. EXIST-1 – SEGLA atsakas

	Pirminė duomenų analizė <sup>3</sup>			Galutinė duomenų analizė <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebas N=39	p reikšmė	Votubia N=111
SEGLA atsako dažnis <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7 47,9, 67,0
95% PI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		
<b>Geriausias bendrasis SEGLA atsakas - (%)</b>				
Atsakas	34,6	0		57,7
Stabili ligos eiga	62,8	92,3		39,6
Progresavimas	0	7,7		0
Neįvertinami duomenys	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> remiantis nepriklausomo centralizuoto radiologijos centro įvertinimu.

<sup>2</sup> SEGLA atsakas buvo patvirtinamas atlikus kartotinius radiologinius tyrimus. Atsakas buvo apibūdinamas taip: suminio SEGLA tūrio sumažėjimas  $\geq 50$  % lyginant su pradiniu įvertinimu, nenustatyta aiškaus netikslinių SEGLA būdingų pakitimų pablogėjimo, neatsirado naujų  $\geq 1$  cm dydžio ilgiausiame skersmenyje SEGLA ir nenustatyta naujos ar pablogėjusios hidrocefalijos.

<sup>3</sup> Pirminė dvigubai koduotu būdu atlikto tyrimo laikotarpio duomenų analizė.

<sup>4</sup> Galutinė duomenų analizė apima ir pacientų, kuriems placebo vartojimas buvo pakeistas į everolimuzą, duomenis; everolimuzo ekspozicijos trukmės mediana buvo 204,9 savaitės.

Panašus gydymo poveikis buvo nustatytas visuose vertintuose pacientų pogrupiuose (t.y., vartojusiems fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos, lyginant su šių vaistinių preparatų nevartojusiais pacientais, taip pat analizuojant pagal lytį ir amžių) pirminės duomenų analizės metu.

Dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu SEGLA tūrio sumažėjimas nustatytas per pradinį 12 savaičių trukmės gydymą Votubia: 29,7 % (22 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 50$  % tūrio sumažėjimas, o 73,0 % (54 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 30$  % tūrio sumažėjimas. Šis tūrio sumažėjimas buvo stebimas ir po 24 savaičių, kai 41,9 % (31 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 50$  % SEGLA tūrio sumažėjimas, o 78,4 % (58 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 30$  % tūrio sumažėjimas.



Everolimuzo vartojusių tiriamųjų populiacijoje (N = 111), įskaitant tuos pacientus, kuriems placebo vartojimas buvo pakeistas į everolimuzą, auglio atsako rodikliai, pastebėti jau nuo 12-osios savaitės po everolimuzo vartojimo pradžios, išliko ir vėlesniais vertinimo laikotarpiais. Pacientų, kuriems nustatytas bent 50 % sumažėjęs SEGLA tūris, dalis buvo 45,9 % (45 iš 98) ir 62,1 % (41 iš 66) atitinkamai praėjus 96 savaitėms ir 192 savaitėms nuo gydymo everolimuzu pradžios. Panašiai ir pacientų, kuriems nustatytas bent 30 % sumažėjęs SEGLA tūris, dalis buvo 71,4 % (70 iš 98) ir 77,3 % (51 iš 66) praėjus 96 savaitėms ir 192 savaitėms nuo gydymo everolimuzu pradžios.

Pirmosios svarbiausiosios antrinės vertinamosios baigties, t.y., traukulių priepuolių dažnio pokyčio, analizės duomenys buvo neįtikinami; todėl nepaisant to, kad gauti teigiami kitų dviejų antrinių vertinamųjų baigčių (laiko iki SEGLA progresavimo ir odos pokyčių atsako dažnio) analizės rezultatai, formaliai negalima nustatyti statistinio patikimumo.

Nė vienoje tiriamojoje pacientų grupėje nebuvo pasiekta laiko iki SEGLA progresavimo (remiantis centralizuoto radiologijos centro įvertinimu) mediana. Ligos progresavimas stebėtas tik placebo vartojusių grupėje (15,4 %;  $p=0,0002$ ). Apskaičiuotasis būklės be ligos progresavimo dažnis po 6 mėnesių buvo 100 % Votubia vartojusių grupėje ir 85,7 % placebo grupėje. Ilgalaikio stebėjimo metu nustatyta, kad pacientams, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta everolimuzo, ir pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirta placebo, o vėliau gydymas pakeistas į everolimuzą, pasireiškė ilgalaikiai atsakai.

Pirminės duomenų analizės metu nustatyta, kad skiriant Votubia kliniškai reikšmingai pagerėjo odos pokyčių atsakas ( $p=0,0004$ ), o atsako dažnis buvo 41,7 % (95 % PI: 30,2; 53,9) Votubia vartojusių grupėje ir 10,5 % (95 % PI: 2,9; 24,8) placebo grupėje. Galutinės duomenų analizės metu, odos pokyčių atsako dažnis padidėjo iki 58,1 % (95 % PI: 48,1; 67,7).

#### *II fazės tyrimas SEGLA sergantiems pacientams*

Buvo atliktas prospektyvinis, atviras, vienos grupės, II fazės tyrimas (CRAD001C2485 tyrimas), siekiant įvertinti Votubia saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems yra SEGLA. Pacientus įtraukiant į tyrimą reikėjo radiologiniais tyrimais nustatyti nuoseklų SEGLA augimą.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SEGLA tūrio pokytis per pagrindinės 6 mėnesių trukmės gydymo fazės laikotarpį; šis pokytis buvo vertinamas nepriklausomo centralizuoto radiologijos centro. Baigus pagrindinę gydymo fazę, pacientai galėjo būti įtraukiami į tęstinę tyrimo fazę, kurios metu SEGLA tūris buvo vertinamas kas 6 mėnesius.

Iš viso, 28 pacientai buvo gydomi Votubia; jų amžiaus mediana buvo 11 metų (svyravo nuo 3 iki 34 metų), 61 % pacientų buvo vyriškos lyties, 86 % – baltaodžiai. Trylikai pacientų (46 %) buvo antrinė mažesnė SEGLA, įskaitant 12 pacientų, kuriems SEGLA buvo priešingame smegenų skilvelyje.

Po 6 mėnesių pirminės SEGLA tūris, lyginant su pradiniu tūriu, sumažėjo ( $p<0,001$  [žr. 7 lentelę]). Nė vienam pacientui neatsirado naujų navikų, neparyškėjo hidrocefalija ir nepadidėjo intrakraninis slėgis, taip pat nė vienam pacientui neprireikė atlikti chirurginės naviko šalinimo operacijos ar skirti kitokią SEGLA gydymą.

**7 lentelė. Pirminio SEGLA naviko tūrio pokytis laike**

SEGLA tūris (cm <sup>3</sup> )	Nepriklausomas centralizuotas vertinimas						
	Pradinis n=28	Po 6 mėn. n=27	Po 12 mėn. n=26	Po 24 mėn. n=24	Po 36 mėn. n=23	Po 48 mėn. n=24	Po 60 mėn. n=23
<b>Pirminis naviko tūris</b>							
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	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)
Mediana	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Syvaravimo intervalas	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
<b>Sumažėjimas lyginant su pradiniu</b>							
Vidurkis (standartinis nuokrypis)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediana		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Syvara- vimo in- tervalas		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,71	0,00 - 10,9 6	-0,74 - 9,8 4
<b>Procentinis sumažėjimas lyginant su pradiniu, n (%)</b>							
≥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)
Nepakito		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Padidėjo		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Pirminės analizės tvirtumas ir pastovumas buvo patvirtinti šiais duomenimis:

- vietinio tyrėjo pirminės SEGLA tūrio pokyčio vertinimu ( $p < 0,001$ ): sumažėjimas  $\geq 30$  % ir  $\geq 50$  % nustatytas, atitinkamai, 75,0 % ir 39,3 % pacientų;
- bendrojo SEGLA tūrio pokytis nepriklausomu centralizuotu vertinimu ( $p < 0,001$ ) arba vietinio tyrėjo vertinimu ( $p < 0,001$ ).

Vienam pacientui nustatytas iš anksto pasirinktas sėkmingo gydymo kriterijus ( $> 75$  % sumažėjęs SEGLA tūris), todėl jam laikinai buvo nutrauktas tiriamojo preparato skyrimas; tačiau įvertinus 4,5 mėnesių duomenis, vėl nustatytas SEGLA augimas, todėl preparato skyrimas buvo atnaujintas.

Ilgalaikio stebėjimo iki 67,8 mėnesių trukmės medianos (syvaravo nuo 4,7 iki 83,2 mėnesių) duomenys rodo išliekantį veiksmingumą.

### Kiti tyrimai

Stomatitas yra dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija pacientams, vartojantiems Votubia (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Po vaistinio preparato patekimo į rinką, atlikus vienos grupės tyrimą moterims po menopauzės, kurioms buvo nustatytas išplitęs krūties vėžys (n=92), buvo skirtas lokalus gydymas deksametazono 0,5 mg/5 ml nealkoholiniu geriamuoju tirpalu, kuris buvo vartojamas kaip burnos skalavimo priemonė (4 kartus per parą pirmąsias 8 gydymo savaites) pacientėms, kurioms pradėtas gydymas Afinitor (everolimuzu, 10 mg per parą) ir eksemestanu (25 mg per parą), siekiant sumažinti stomatito paplitimą ir sunkumą. Gauti pranešimai apie  $\geq 2$ -ojo sunkumo laipsnio stomatito atvejus po 8 savaitių, kurių buvo 2,4 % (n=2/85 įvertintos pacientės), t.y. mažiau atvejų, nei pranešta anksčiau. 1-ojo sunkumo laipsnio stomatito atvejų buvo 18,8 % (n=16/85), tačiau apie 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio stomatitą pranešimų negauta. Bendras šio tyrimo saugumo pobūdis atitiko nustatytus everolimuzui onkologinius ir tuberozinės sklerozės kompleksų (angl. *tuberin-sclerosis complexes*) (TSC) parametrus, išskyrus šiek tiek padidėjusį burnos kandidozės dažnį, kuris pasireiškė 2,2 % pacienčių (n=2/92).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Votubia tyrimų su visais vaikų, kuriems yra angiomiolipoma, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Votubia tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, kuriems yra su TSC susijusi gydymui atspari epilepsija, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Pacientams, kuriems yra progresavęs solidinis navikas, laiko, po kurio atsiranda didžiausia everolimuzo koncentracija ( $C_{max}$ ), kai nevalgius arba užvalgius lengvų užkandžių be riebalų vartojama 5 mg ar 10 mg paros dozė, mediana yra 1 valanda.  $C_{max}$ , vartojant 5–10 mg dozę, yra proporcinga dozei. Everolimuzas yra PgP substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius.

### Maisto poveikis

Sveikiems žmonėms labai riebus maistas sistemine Votubia 10 mg tablečių dozės ekspoziciją (vertinta pagal AUC) sumažino 22 %, didžiausią koncentraciją kraujyje  $C_{max}$  54 %. Riebokas maistas AUC sumažino 32 %,  $C_{max}$  42 %.

Sveikiems žmonėms, vartojantiems vieną 9 mg (3 x 3 mg) Votubia disperguojamųjų tablečių suspensijos būdu dozę, labai riebus maistas sumažino AUC rodiklį 11,7 % ir didžiausią koncentraciją kraujyje  $C_{max}$  59,8 %. Riebokas maistas AUC sumažino 29,5 %,  $C_{max}$  50,2 %.

Vis dėlto maistas aiškaus poveikio poabsorbcinės fazės koncentracijos ir laiko parametrų, vertintiems 24 valandas po dozės vartojimo skiriant abi farmacinės formas, neturėjo.

### Santykini biologinis prieinamumas ir biologinis ekvivalentiškumas

Santykinio biologinio prieinamumo tyrimo metu nustatyta, kad paskyrus 5 x 1 mg everolimuzo tabletes vandeninės suspensijos būdu AUC<sub>0-inf</sub> rodiklis buvo ekvivalentiškas pastarajam rodikliui, nustatytam paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes, o paskyrus 5 x 1 mg everolimuzo tabletes suspensijos būdu  $C_{max}$  rodiklis buvo lygus 72 % pastarojo rodiklio, nustatyto paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes.

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimo metu nustatyta, kad paskyrus 5 mg disperguojamąją tabletę vandeninės suspensijos būdu  $AUC_{0-inf}$  rodiklis buvo ekvivalentiškas pastarajam rodikliui, nustatytam paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes, o paskyrus 5 mg disperguojamąją tabletę suspensijos būdu  $C_{max}$  rodiklis buvo lygus 64 % pastarojo rodiklio, nustatyto paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes.

### Pasiskirstymas

Everolimuzo kiekio kraujyje ir plazmoje santykis, kuris priklauso nuo koncentracijos 5-5 000 ng/ml ribose, yra nuo 17 % iki 73 %. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems buvo skiriama 10 mg Votubia dozė per parą, plazmoje nustatoma maždaug 20 % visame kraujyje esančio everolimuzo kiekio. Sveikų žmonių bei ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, plazmoje su baltymais susijungia maždaug 74 % preparato. Pacientams, kuriems buvo progresavęs solidinis tumoras, tariamasis centrinės terpės  $V_d$  buvo 191 l, o tariamasis periferinės terpės – 517 l.

Ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta:

- greita everolimuzo absorbcija į smegenis yra lydima lėto ištekėjimo;
- radioaktyvūs everolimuzo metabolitai [ $^3H$ ] praeina nereikšmingai per kraujo-smegenų barjerą;
- nuo dozės priklausomas everolimuzo skverbimasis į smegenis, kuris atitinka ištekėjimo siurblio prisotinimo smegenų kapiliarų endotelio ląstelėse hipotezę;
- kartu vartojant Pgp inhibitorių, ciklosporiną pagerinamas everolimuzo patekimas į smegenų žievę, kuris atitinka Pgp slopinimą kraujo-smegenų barjere.

Nėra klinikinių tyrimų duomenų apie everolimuzo pasiskirstymą žmogaus smegenyse. Ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad everolimuzo patenka į smegenis skiriant ir į veną ir geriamąją formą.

### Biotransformacija

Everolimuzas yra CYP3A4 ir Pgp substratas. Preparato išgėrus, everolimuzas yra svarbiausias žmogaus kraujyje cirkuliuojantis komponentas. Žmogaus kraujyje nustatyti šeši svarbiausi everolimuzo metabolitai, įskaitant tris monohidroksilintus metabolitus, du hidrolizintus atviro žiedo darinius bei everolimuzo fosfatidilcholino konjugatą. Šių metabolitų rasta ir gyvūnuose, su kuriais buvo atliekami toksinio poveikio tyrimai, be to, nustatyta, kad jie yra maždaug 100 kartų mažiau aktyvūs už patį everolimuzą, todėl laikoma, kad everolimuzas sukelia didžiąją dalį bendrojo farmakologinio poveikio.

### Eliminacija

10 mg paros dozę vartojusių pacientų, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas, vidutinis everolimuzo CL/F rodiklis buvo 24,5 l/val. Vidutinis everolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30 valandų.

Specifinių ekskrecijos tyrimų su vėžiu sergančiais pacientais neatlikta, tačiau turima tyrimų su ligo-niais, kuriems persodinti organai, duomenų. Po vienkartinės radioaktyviais atomais pažymėto everolimuzo dozės pavartojimo kartu su ciklosporinu, 80 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis, 5 % su šlapimu. Pradinės medžiagos šlapime ar išmatose nerasta.

### Farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai

Everolimuzo pavartojus pacientams, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas,  $AUC_{0-\tau}$  nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo priklausomas nuo dozės, jei vartota 5-10 mg paros dozė. Pusiausvyrinė apykaita nusistovėjo per 2 savaites.  $C_{max}$  yra proporcingas dozei, jei vartojama 5 mg ir 10 mg dozė.  $t_{max}$  buvo 1-2 valandos po dozės išgėrimo. Nustatyta reikšminga koreliacija tarp  $AUC_{0-\tau}$  ir mažiausios koncentracijos, kai apykaita pusiausvyrinė, prieš dozės pavartojimą.

## Ypatingos pacientų grupės

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Votubia saugumas, toleravimas ir farmakokinetinės savybės buvo ištirti atlikus du vienkartinės per burną vartojamos Votubia tablečių dozės tyrimus, kai juose dalyvavo 8 ir 34 suaugusieji asmenys, kuriems buvo sutrikusi kepenų funkcija, ir duomenys palyginti su asmenų, kurių kepenų funkcija buvo normali, rodikliais.

Pirmojo tyrimo duomenimis, 8 asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh), vidutinis everolimuzo AUC rodiklis buvo du kartus didesnis nei šis rodiklis 8 asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Antrojo tyrimo, kuriame dalyvavo 34 asmenys su skirtingo sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, duomenimis nustatyta, kad lyginant su sveikų tiriamųjų rodikliais, asmenų, kuriems buvo nesunkus (Child-Pugh A klasės), vidutinio sunkumo (Child-Pugh B klasės) ir sunkus (Child-Pugh C klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato ekspozicija (t. y.,  $AUC_{0-inf}$  rodiklis) padidėjo, atitinkamai, 1,6 karto, 3,3 karto ir 3,6 karto.

Kartotinių dozių farmakokinetikos modelis asmenims, kurių funkcija sutrikusi, pagrindžia dozavimo rekomendacijas pagal jiems nustatytą Child-Pugh klasę.

Remiantis šių dviejų tyrimų rezultatais, nustatyta, kad pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Inkštų funkcijos sutrikimas

Atlikus populiacinę 170 pacientų, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas, farmakokinetinių parametrų analizę, reikšmingos kreatinino klirenso (25–178 ml/min.) įtakos everolimuzo CL/F nenustatyta. Potransplantacinis inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 11–107 ml/min.) everolimuzo farmakokinetikos pacientų, kuriems persodintas organas, organizme nekeitė.

### Vaikų populiacija

Pacientams, kuriems yra SEGLA, everolimuzo  $C_{min}$  rodiklis buvo maždaug proporcingas skirtingai dozei, vartojant dozes nuo 1,35 mg/m<sup>2</sup> iki 14,4 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto.

Pacientams, kuriems yra SEGLA, geometrinio  $C_{min}$  rodiklio vidurkio, perskaičiuoto pagal mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę, reikšmės <10 metų ir 10-18 metų amžiaus pacientams buvo mažesnės atitinkamai 54 % ir 40 %, palyginus su šio rodiklio reikšmėmis suaugusiems pacientams (>18 metų); tai rodo, kad jaunesniems pacientams everolimuzo klirensas buvo didesnis. Remiantis ribotais jaunesnių nei 3 metų amžiaus pacientų (n = 13) duomenimis nustatyta, kad KPP – perskaičiuotas klirensas yra apie du kartus didesnis pacientams, kurių mažas KPP (KPP nuo 0,556 m<sup>2</sup>), negu suaugusiųjų žmonių. Todėl manoma, kad nusistovėjusi pusiausvyrinė apykaita gali būti pasiekta anksčiau jaunesniems nei 3 metų amžiaus pacientams (žr. dozavimo rekomendacijas 4.2 skyrių).

Everolimuzo farmakokinetika netirta pacientams, jaunesniems kaip 1 metų amžiaus. Gauta pranešimų, kad vis dėlto CYP3A4 aktyvumas, kuris galėtų turėti įtakos šios populiacijos pacientų klirensui nuo gimimo yra sumažėjęs ir didėja pirmaisiais gyvenimo metais.

Populiacijos farmakokinetikos analizė, įskaitant 111 pacientų, kuriems yra SEGLA ir kurių amžius svyravo nuo 1,0 iki 27,4 metų (įskaitant 18 pacientų nuo 1 iki mažiau nei 3 metų amžiaus, sergančių BSA nuo 0,42 m<sup>2</sup> iki 0,74 m<sup>2</sup>) parodė, kad normalizuotas BSA klirensas yra apskritai didesnis jaunesniems pacientams. Populiacijos farmakokinetikos modelio vaizdavimas parodė, kad 7 mg/m<sup>2</sup> pradinė dozė būtų būtina norint pasiekti  $C_{min}$  rodiklį intervale nuo 5 iki 15 ng/ml pacientams, jaunesniems nei 3 metų amžiaus. Todėl didesnė pradinė dozė nei 7 mg/m<sup>2</sup>, rekomenduojama pacientams, nuo 1 iki mažiau nei 3 metų amžiaus, kuriems yra SEGLA (žr. 4.2 skyrių).

### Senyvi pacientai

Ištyrus vėžiu sergančių pacientų populiacinius farmakokinetinius parametrus, reikšmingos amžiaus (27–85 metų) įtakos geriamojo everolimuzo klirensui nenustatyta.

### Etninės grupės

Geriamojo preparato klirensas (CL/F) japonų ir baltaodžių vėžiu sirgusių pacientų, kurių kepenų funkcija buvo panaši, organizme buvo panašus. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, geriamojo preparato klirensas (CL/F) juodaodžių pacientų, kuriems persodintas organas, organizme yra vidutiniškai 20 % didesnis.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Neklinikinių tyrimų metu everolimuzo saugumo savybės vertintos su pelėmis, žiurkėmis, nedidelėmis kiaulėmis, beždžionėmis ir triušiais. Svarbiausi pažeidžiami organai kelioms rūšims buvo patinų ir patelių reprodukcinė sistema (atsirado sėklidžių kanalėlių degeneracija, sumažėjo spermos kiekis antisėklidžiuose ir atsirado gimdos atrofija), žiurkėms ir pelėms – plaučiai (padaugėjo alveolinių makrofagų), beždžionėms ir nedidelėms kiaulėms – kasa (beždžionėms nustatyta egzokrininių ląstelių degranuliacija ir kasos salelių ląstelių degeneracija, o nedidelėms kiaulėms pasireiškė egzokrininių ląstelių vakuolizacija), tik žiurkėms – akys (atsirado lęšiuko priekinės jungiamosios linijos nepermatumas). Buvo nedidelių inkstų pokyčių žiurkėms (su amžiumi susijusio lipofuscino atsiradimo kanalėlių epitelėje sustiprėjimas, hidronefrozės atsiradimo padažnėjimas) ir pelėms (gretutinio sutrikimo paūmėjimas). Toksinio poveikio požymių beždžionių ar nedidelių kiaulių inkstams nebuvo.

Gauta duomenų, kad everolimuzas sukelia spontanišią gretutinės ligos (lėtinio miokardito žiurkėms, *Koksaki* viruso infekcijos plazmoje ir širdyje beždžionėms, kokcidijų infestacijos nedidelių kiaulių virškinimo trakte, odos pažeidimo pelėms ir beždžionėms) paūmėjimą. Tokių pokyčių paprastai atsiradavo, kai sisteminės ekspozicijos ribos buvo terapinės arba didesnės, išskyrus poveikį žiurkėms, kai paūmėjimai pasireikšdavo, jei ekspozicija būdavo mažesnė už terapinę (dėl didelio pasiskirstymo audiniuose).

Poveikio patinų vaisingumui tyrimų su žiurkėmis metu 0,5 mg/kg kūno svorio ir didesnė dozė sutrikdė sėklidžių morfologiją, 5 mg/kg kūno svorio dozė sumažino spermatozoidų judrumą, kiekį bei testosterono koncentraciją plazmoje; tokia dozė atitinka terapinės ekspozicijos ribas ir mažina vyrų vaisingumą. Gauta duomenų, kad toks poveikis yra laikinas.

Su gyvūnais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, poveikio patelių vaisingumui nenustatyta. Tačiau žiurkių patelėms skiriant  $\geq 0,1$  mg/kg kūno svorio geriamojo everolimuzo dozes (kurios sudaro maždaug 4 %  $AUC_{0-24h}$  rodiklio, susidarancio 10 mg paros dozę vartojantiems pacientams), padaugėjo žūčių iki implantacijos.

Everolimuzas prasiskverbė per placentą ir sukėlė toksinį poveikį vaisiui. Žiurkių embrionui ir vaisiui everolimuzas sukeldavo toksinį poveikį, kai ekspozicija būdavo mažesnė nei terapinė: padažnėjo gaišimo bei sumažėjo vaisiaus svoris. Vartojant 0,3 mg/kg kūno svorio ir 0,9 mg/kg kūno svorio dozę, padidėjo griaučių variacijų bei sklaidos defektų, pvz., krūtinkaulio nesuaugimo, dažnumas. Triušiams embriotoksinis poveikis pasireiškė vėlyvosios rezorbcijos padažnėjimu.

Toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimų metu nustatytas sisteminis toksinis poveikis, kuris pasireiškė kaip sumažėję kūno svorio prieaugis ir maisto vartojimas bei sulėtėjęs tam tikrų išsivystymo etapų pasiekimas; nutraukus preparato vartojimą toks poveikis buvo visiškai arba iš dalies grįžtamas. Nustatyta, kad reikšmingų polinkio nepageidaujama everolimuzo poveikiui gyvūnų jaunikliams, lyginant su suaugusiais gyvūnais, skirtumų nėra, galimai išskyrus tik žiurkėms būdingą poveikį lęšiukui (kai jaunesni gyvūnai buvo labiau jautrūs nei suaugusieji). Toksinio poveikio beždžionių jaunikliams tyrimas jokio reikšmingo toksinio preparato poveikio neparodė.

Genotoksinio poveikio tyrimai, kurių metu analizuotos svarbiausios vertinamosios genotoksiškumo baigtys, klastogeninio ar mutageninio poveikio neparodė. Iki 2 metų vartotas everolimuzas nesukėlė jokio onkogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms, net vartojant didžiausią dozę (jos santykis su klinicine ekspozicija atitinkamai 4,3 ir 0,2 karto).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Butilhidroksitoluenas (E321)  
Magnio stearatas  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė  
Krospovidonas, A tipo  
Laktozė bevandenė

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio/poliamido/aliuminio/PVC perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 x 1 tablečių.

#### Votubia 2.5 mg tabletės

Pakuotėje yra 10 x 1, 30 x 1 arba 100 x 1 tablečių.

#### Votubia 5 mg tabletės

Pakuotėje yra 30 x 1 arba 100 x 1 tablečių.

#### Votubia 10 mg tabletės

Pakuotėje yra 10 x 1, 30 x 1 arba 100 x 1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Everolimuzo absorbcijos mastas pro odą ar gleivines nežinomas. Todėl pacientų slaugytojams patariama vengti kontakto su vaistinio preparato suspensija. Rankos turi būti plaunamos prieš pradėdant ruošti suspensiją ir ją paruošus.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Votubia 2,5 mg tabletės

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tabletės

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tabletės

EU/1/11/710/006-008

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. rugsėjo 2 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. liepos 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės  
Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės  
Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės  
Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 0,98 mg laktozės.

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 2 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1,96 mg laktozės.

Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 3 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 2,94 mg laktozės.

Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 4,90 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios, maždaug 7,1 mm skersmens tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „D1“, kitoje „NVR“.

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios, maždaug 9,1 mm skersmens tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „D2“, kitoje „NVR“.

### Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios, maždaug 10,1 mm skersmens tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „D3“, kitoje „NVR“.

### Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios, maždaug 12,1 mm skersmens tabletės nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „D5“, kitoje „NVR“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

#### Su tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK) susiję gydymui atsparūs priepuoliai

Votubia skirtas papildomam gydymui 2 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra gydymui atsparūs daliniai priepuoliai, su antrine generalizacija ar be jos, kurie yra susiję su TSK.

#### Su TSK susijusi subependiminė gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGLA)

Votubia skirtas gydyti suaugusiuosius ir vaikus, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA ir kuriems reikia gydymo, bet negalima atlikti operacijos.

Vaistinio preparato poveikis įrodytas SEGLA tūrio pokyčio analize. Papildomos klinikinės naudos, tokios kaip ligos sukeltų simptomų palengvėjimo, nenustatyta.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą *Votubia* turi pradėti pacientų, kuriems yra TSK, gydymo ir terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimo srityse patirties turintis gydytojas.

#### Dozavimas

Siekiant optimalaus terapinio poveikio, gali reikėti atidžiai titruoti vaistinio preparato dozę. Dozės, kurios yra toleruojamos ir veiksmingos, įvairiems pacientams skiriasi. Kartu vartojami vaistiniai preparatai nuo epilepsijos gali įtakoti everolimuzo metabolizmą ir prisidėti prie šių skirtumų (žr. 4.5 skyrių).

Dozė parenkama individualiai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP) ir naudojant Dubois formulę, kurioje kūno svoris (S) įrašomas kilogramais, o ūgis (Ū) – centimetrais:

$$KPP = (S^{0,425} \times \bar{U}^{0,725}) \times 0,007184$$

#### Pradinė dozė ir tikslinė mažiausioji koncentracija su TSK susijusia SEGLA sergantiems pacientams

Rekomenduojama pradinė *Votubia* dozė gydant SEGLA sergančius pacientus yra 4,5 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto. Remiantis farmakokinetiniu modeliavimu, pacientams, nuo 1 iki mažiau nei 3 metų amžiaus, rekomenduojama didesnė pradinė dozė 7 mg/m<sup>2</sup> (žr. 5.2 skyrių). Norint parinkti reikiamą dozę galima skirti kelias skirtingo stiprumo *Votubia* disperguojamąsias tabletes.

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kuriems yra SEGLA, atitinka rekomendacijas SEGLA sergantiems suaugusiesiems, išskyrus pacientus nuo 1 metų iki mažiau nei 3 metų amžiaus, ir tuos, kuriems kepenų funkcija yra sutrikusi (žr. toliau poskyrį „Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi“ ir 5.2 skyrių).

Pradinė dozė ir tikslinė mažiausioji koncentracija pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparūs priepuoliai

Rekomenduojama pradinė Votubia dozė gydant pacientus, kuriems yra priepuolių, nurodyta 1 lentelėje. Norint parinkti reikiamą dozę galima skirti kelias skirtingo stiprumo Votubia disperguojamas tabletes.

**1 lentelė. Pradinė Votubia dozė pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparūs priepuoliai**

Amžius	Pradinė dozė, kai kartu neski-riama CYP3A4/PgP induktorių	Pradinė dozė, kai kartu ski-riama CYP3A4/PgP induktorių
<6 metų	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 metų	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Dozavimo rekomendacijos vaikams, kuriems yra priepuolių, atitinka rekomendacijas suaugusiesiems, išskyrus pacientus nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų amžiaus (žr. anksčiau 1 lentelę), ir tuos, kuriems kepenų funkcija yra sutrikusi (žr. toliau poskyrį „Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi“ ir 5.2 skyrių).

Dozės stebėjimas

Mažiausiąją everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo gydymo pradžios. Vaistinio preparato dozę reikia titruoti, kad būtų pasiekta 5-15 ng/ml mažiausioji koncentracija kraujyje. Siekiant optimalaus veiksmingumo ir atsižvelgiant į vaistinio preparato toleravimą, dozę galima didinti, kad būtų pasiekta didesnė mažiausioji koncentracija kraujyje tikslesnė jos ribose.

Titravimas

Siekiant tikslinės mažiausiosios koncentracijos kraujyje ir optimalaus klinikinio atsako, individualią vaistinio preparato dozę reikia titruoti ją didinant po 1-4 mg. Planuojant dozės titravimą reikia atsižvelgti į veiksmingumą, saugumą, kartu skiriamą gydymą ir šiuo metu esamą mažiausiąją koncentraciją kraujyje. Dozės titravimas atskiram pacientui gali būti pagrįstas paprasta taisykle:

Nauja everolimuzo dozė = esama dozė x (tikslinė koncentracija / esama koncentracija)

Pavyzdžiui, šiuo metu paciento vartojama pagal KPP nustatyta dozė yra 4 mg, o vaistinio preparato pusiausvyrinės apykaitos koncentracija yra 4 ng/ml. Norint pasiekti tikslinę koncentraciją, kuri būtų didesnė nei mažiausioji C<sub>min</sub> rodiklio 5 ng/ml riba (pvz., 8 ng/ml), nauja everolimuzo dozė būtų 8 mg (dozė didinama 4 mg, lyginant su esama paros doze).

Ilgalaikis būklės stebėjimas

Pacientams, kuriems yra TSK ir SEGLA, SEGLA tūrį reikia įvertinti praėjus maždaug 3 mėnesiams nuo gydymo Votubia pradžios; vėliau vaistinio preparato dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į SEGLA tūrio pokytį, atitinkamą mažiausiąją vaistinio preparato koncentraciją ir toleravimą.

Pacientams, kuriems yra TSK ir SEGLA, bei pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparių priepuolių, pasiekus stabilią vaistinio preparato dozę, viso gydymo laikotarpiu turi būti stebima mažiausia koncentracija kraujyje: kas 3-6 mėnesius pacientams, kurių KPP kinta, arba kas 6-12 mėnesių tiems pacientams, kurių KPP nesikeičia.

Gydymą tęsti tol, kol pasireiškia klinikinė nauda arba nepageidautinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę, pacientas neturi gerti papildomos dozės, kitą dozę reikia gerti įprastu laiku.

Dozės koregavimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Pasireiškus sunkių ir / ar netoleruojamų įtariamų nepageidaujamų reakcijų, gali reikėti laikinai sumažinti vaistinio preparato dozę ir (arba) nutraukti Votubia vartojimą. Esant 1-ojo laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms, paprastai dozės koreguoti nereikia. Jeigu reikia mažinti vaistinio preparato dozę, rekomenduojama skirti maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Rekomendacijose dėl dozės mažinimo žemiau, siūloma apsvarstyti mažiausio esamo stiprumo skyrimą kas antrą dieną.

2 lentelėje apibendrintos dozės koregavimo rekomendacijos santrauka esant specifinėms nepageidaujamoms reakcijoms (taip pat žr. 4.4 skyrių).

**2 lentelė. Votubia dozės koregavimo rekomendacijos**

<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Sunkumas<sup>1</sup></b>	<b>Votubia dozės koregavimas</b>
Neinfekcinis pneumonitas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti dėl laikino gydymo nutraukimo, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo laipsnio. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Visam laikui nutraukti gydymą, jei simptomai neišnyksta per 4 savaites.
	3-iojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Apsvarstyti dėl Votubia vartojimo atnaujinimo, skiriant maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio toksiškumas, apsvarstyti dėl vartojimo nutraukimo.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.
Stomatitas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti vartoti tokią pat Votubia dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo sunkumo laipsnio stomatitas, laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.
Kitoks nehematologinis toksinis poveikis (išskyrus metabolizmo sutrikimus)	2-ojo laipsnio	Jeigu toksinis poveikis toleruojamas, dozės koreguoti nereikia. Jeigu toksinis poveikis tampa netoleruojamu, laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti vartoti tokią pat Votubia dozę. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo sunkumo laipsnio toksinis poveikis, laikinais nutraukti Votubia vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio. Apsvarstyti ar vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio toksiškumas, apsvarstyti dėl nutraukimo.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.

Metabolizmo sutrikimai (pvz., hiperglikemija, dislipidemija)	2-ojo laipsnio	Dozės koreguoti nereikia.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.
Trombocitopenija	2-ojo laipsnio (<75, ≥50x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti vartoti tokią pat Votubia dozę.
	3-iojo ir 4-ojo laipsnio (<50x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤1-ojo sunkumo laipsnio ≤1 (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
Neutropenija	2-ojo laipsnio (≥1x10 <sup>9</sup> /l)	Dozės koreguoti nereikia.
	3-iojo laipsnio (<1, ≥0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤2-ojo sunkumo laipsnio (≥1x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti vartoti tokią pat Votubia dozę.
	4-ojo laipsnio (<0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤2-ojo sunkumo laipsnio (≥1x10 <sup>9</sup> /l). Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
Neutropenija su karščiavimu	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤2-ojo sunkumo laipsnio (≥1,25x10 <sup>9</sup> /l) ir nebus karščiavimo. Vėl pradėti skirti Votubia maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartota.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti Votubia vartojimą.
<sup>1</sup> Nepageidaujamų reakcijų sunkumo klasifikacija pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendros terminologijos kriterijus v3.0.		

#### Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas

Gydymo metu **privaloma**, naudojant patvirtintus tyrimo metodus, stebėti terapinę everolimuzo koncentraciją kraujyje. Mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo vaistinio preparato vartojimo pradžios, nuo bet kokio jo dozės ar farmacinės formos keitimo, nuo CYP3A4 inhibitorių vartojimo pradžios ar pastarųjų preparatų vartojimo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius) arba nuo bet kokio kepenų funkcijos pokyčio (pagal Child-Pugh) (žr. toliau poskyrį „Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi“ ir 5.2 skyrių). Mažiausią koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus nuo 2 iki 4 savaičių nuo CYP3A4 induktorių vartojimo pradžios ar pastarųjų preparatų vartojimo pokyčių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius), atsižvelgiant į laiką, per kurį natūraliai sumažėja indukuotų fermentų aktyvumas. Kai įmanoma, viso gydymo laikotarpiu terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimui reikia naudoti tą patį tyrimo metodą ir tą pačią laboratoriją.

#### Vienos farmacinės formos keitimas kita

Tiekiamos dvi Votubia farmacinės formos: tabletės ir disperguojamosios tabletės. Votubia tablečių ir Votubia disperguojamųjų tablečių **negalima** vartoti pakaitomis. Abiejų farmacinių formų negalima vartoti vienu metu, norint pasiekti reikiamą vaistinio preparato dozę. Viso gydymo laikotarpiu būtina vartoti tą pačią farmacinę formą, atsižvelgiant į indikaciją, kuriai gydyti skiriama vaistinio preparato.

Vienos farmacinės formos vartojimą keičiant kita, reikia parinkti artimiausią naujos farmacinės formos dozę miligramais, o mažiausią everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo gydymo pradžios (žr. anksčiau poskyrį „Terapinio vaistinio preparato poveikio stebėjimas“).

### Ypatingos pacientų grupės

#### *Senyvi pacientai*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams

Votubia nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 18 metų pacientams, kuriems yra SEGLA ar gydymui atsparių priepuolių ir sutrikusi kepenų funkcija.

18 metų ir vyresniems pacientams:

- nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasės): skirti 75 % rekomenduojamos pradinės dozės, apskaičiuotos pagal kūno paviršiaus plotą (suapvalinus iki artimiausio stiprumo tabletės);
- vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B klasės): skirti 50 % rekomenduojamos pradinės dozės, apskaičiuotos pagal kūno paviršiaus plotą (suapvalinus iki artimiausio stiprumo tabletės);
- sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės): Votubia rekomenduojama vartoti tik tuomet, kai laukiama vartojimo nauda viršija galimą riziką. Šiuo atveju negalima viršyti 25 % dozės, apskaičiuotos pagal kūno paviršiaus plotą (suapvalinus iki artimiausio stiprumo tabletės).

Mažiausiąją everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo bet kokio kepenų funkcijos pokyčio (pagal Child-Pugh).

#### *Vaikų populiacija*

Votubia saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetinės savybės vaikams iki 1 metų amžiaus, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA, neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Votubia saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetinės savybės vaikams iki 2 metų amžiaus, kuriems yra TSK ir gydymui atsparių priepuolių, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Klinikinio tyrimo rezultatai neparodė Votubia poveikio augimui ir lytiniam brendimui.

### Vartojimo metodas

Votubia būtina gerti kartą per parą kasdien tuo pačiu metu, valgant arba nevalgant (žr. 5.2 skyrių).

Votubia disperguojamąsias tabletes būtina vartoti tik paruošus suspensiją, jų negalima nuryti, kramtyti ar smulkinti. Suspensiją galima paruošti geriamajame švirkšte arba nedidelėje stiklinėje. Reikia atidžiai užtikrinti, kad būtų išgerta visa vaistinio preparato dozė.

Paruošta suspensija turi būti suvartota nedelsiant. Nesuvartotą per 30 minučių nuo paruošimo geriamajame švirkšte arba per 60 minučių nuo paruošimo nedidelėje stiklinėje suspensiją reikia išmesti ir paruošti naują suspensiją (žr. 6.3 skyrių). Tirpinimui naudoti tik vandenį.

Išsami informacija apie vaistinio preparato ruošimą pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems rapamicino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Neinfekcinis pneumonitas

Rapamicino darinių, įskaitant everolimuzą, klasei būdingas poveikis yra neinfekcinis pneumonitas. Neinfekcinis pneumonitas (įskaitant intersticinę plaučių ligą) buvo labai dažnai nustatytas everolimuzo vartojantiems progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie atvejai būdavo sunkūs, o retais atvejais ligoniai mirdavo. Apie neinfekcinio pneumonito diagnozę reikia pagalvoti tuo atveju, jei atsiranda nespecifinių kvėpavimo sistemos sutrikimų požymių ir simptomų, pvz., hipoksija, skystis pleuros ertmėje, kosulys ar dispnėja, bei tuo atveju, jei tinkamais tyrimais paneigta infekcinės, vėžinės ar ne vaistinio preparato sukeltos ligos diagnozė. Diferencijuojant neinfekcinio pneumonito diagnozę reikia atmesti oportunistinių infekcijų, pavyzdžiui, *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP), galimybę (žr. toliau posyrį „Infekcijos“). Ligoniams būtina patarti nedelsiant pranešti apie bet kokius naujus ar pasunkėjusius su kvėpavimu susijusius simptomus.

Jei pacientui atsirado radiologinių pokyčių, rodančių, kad yra neinfekcinis pneumonitas, tačiau simptomų yra nedaug arba jų nėra, gydymą Votubia galima tęsti nekeičiant dozės. Jei simptomai yra vidutinio sunkumo, reikia apsvarstyti, ar nutraukti gydymo iki tol, kol simptomai palengvės. Gali reikėti skirti kortikosteroidų. Gydymą Votubia galima atnaujinti, skiriant maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartotoji.

Jei neinfekcinio pneumonito simptomai yra sunkūs, gydymą Votubia būtina nutraukti, gali tekti skirti vartoti kortikosteroidų tol, kol išnyks klinikiniai simptomai. Gydymą Votubia galima atnaujinti, skiriant maždaug 50 % mažesnę paros dozę nei anksčiau vartotoji (tai priklauso nuo individualių klinikinių aplinkybių).

Pacientams, kuriems pasireiškus neinfekciniam pneumonitui prireikia skirti kortikosteroidų, reikėtų apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP) poreikį.

### Infekcijos

Everolimuzas turi imuninę sistemą slopinančių savybių ir gali didinti paciento jautrumą bakterinėms, grybelinėms, virusinėms ir protozojinėms infekcijoms, taip pat oportunistiniams patogenams (žr. 4.8 skyrių). Everolimuzo vartojantiems pacientams buvo lokalių ir sisteminė infekcinės ligos, įskaitant pneumoniją, kitokios bakterinės infekcinės ligos, invazinės grybelinės infekcinės ligos, pvz., aspergiliozės, kandidamikoze ar *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP), ir virusinės infekcijos, taip pat atsinaujinusių hepatito B viruso atvejų. Kai kurios iš šių infekcinių ligų buvo sunkios (pvz., pasireiškė sepsis [įskaitant sepsinį šoką], kvėpavimo ar kepenų funkcijos nepakankamumas), kai kurie suaugusieji pacientai ir vaikai mirė (žr. 4.8 skyrių).

Gydytojai ir ligoniai privalo žinoti, kad vartojant Votubia infekcijos rizika padidėja. Jeigu jau yra infekcija, liga turi būti tinkamai gydoma ir turi būti visiškai išgydyta prieš Votubia vartojimą. Kol vartojama Votubia, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda infekcinės ligos simptomų bei požymių; jei infekcija pasireiškia, gydytojas turi nedelsdamas skirti tinkamą gydymą ir nuspręsti nutraukti ar sustabdyti tolesnį Votubia vartojimą.

Jei diagnozuojama invazinė sisteminė grybelių infekcija, Votubia vartojimą būtina nedelsiant ir visam laikui nutraukti bei skirti tinkamą priešgrybelinį gydymą.

Everolimuzo vartojusiems pacientams nustatyta *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP, PCP) pasireiškimo atveju, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį. PJP ar PCP atvejais gali būti susiję su kartu vartojamais kortikosteroidais ar kitais imunitetą slopinančiais preparatais. Jeigu pacientams prireikia kartu skirti kortikosteroidų ar kitų imunitetą slopinančių preparatų, reikėtų apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo PJP ar PCP poreikį.

### Padidėjusio jautrumo reakcijos

Everolimuzo vartojantiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios pasireiškė toliau išvardytais (ir ne tik šiais) simptomais: anafilaksija, dusuliu, karščio pylimu, krūtinės skausmu ar angioneurozine edema (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimu su kvėpavimo sutrikimu ar be jo) (žr. 4.3 skyrių).

### Kartu vartojami angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius (pvz. ramiprilį), gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimas su kvėpavimo sutrikimu ar be jo) (žr. 4.5 skyrių).

### Stomatitas

Stomatitas, įskaitant burnos išopėjimus ir burnos mukozitą, yra dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Votubia (žr. 4.8 skyrių). Stomatitas dažniausiai atsiranda per pirmąsias 8 gydymo savaites. Vienos grupės tyrimas parodė, kad po menopauzės krūties vėžiu sergančių pacienčių, gydytų Afinitor (everolimuzas) skiriant kartu su eksemestanu, nealkoholinio kortikosteroidinio geriamojo tirpalo, vartojimas, kaip burnos skalavimo priemonė, per pirmąsias 8 gydymo savaites, gali sumažinti stomatito dažnį ir sunkumą (žr. 5.1 skyrių). Todėl stomatito gydymas gali apimti profilaktinį (suaugusiesiems) ir (arba) terapinį lokalų gydymą, pavyzdžiui, nealkoholinio kortikosteroidinio geriamojo tirpalo vartojimą, kaip burnos skalavimo priemonę. Tačiau vengti vartoti vaistinių preparatų, kuriuose yra alkoholio, vandenilio peroksido, jodo ir čiobrelės darininių, kadangi jie gali pasunkinti būklę. Rekomenduojama stebėti ir gydyti grybelinę infekciją, ypač pacientams, kurie gydomi steroidiniais vaistiniais preparatais. Priešgrybelinių vaistinių preparatų skirti galima tik tuo atveju, jei diagnozuota grybelių infekcija (žr. 4.5 skyrių).

### Kraujavimas

Pranešta apie keletą sunkių kraujavimo atvejų (kai kurie iš jų pasibaigė mirtimi) onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, gydytiems everolimuzu. Nebuvo pranešta apie sunkius kraujavimo iš inkstų atvejus TSK sergantiems pacientams.

Rekomenduojama atsargiai skirti Votubia pacientams, ypač kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios sutrikdo trombocitų funkciją arba kurios gali didinti kraujavimo pavojų, taip pat ir tiems pacientams, kuriems anksčiau yra buvę kraujavimo sutrikimų. Sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai gydymo laikotarpiu turi atidžiai stebėti kraujavimo požymių ir simptomų pasireiškimą, ypač jeigu yra keli kraujavimo rizikos veiksniai.

### Inkstų nepakankamumo atvejai

Pacientams, gydytiems Votubia, nustatyta inkstų nepakankamumo atvejų (įskaitant ūminius inkstų nepakankamumo atvejus), iš kurių keletas baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Inkstų funkcija turi būti tikrinama ypač tiems pacientams, kuriems yra papildomų rizikos veiksnių, įtakančių tolesnį inkstų funkcijos blogėjimą.

### Laboratoriniai tyrimai ir monitoringas

#### *Inkstų funkcija*

Pacientams, gydytiems Votubia pastebėta kreatinino koncentracijos serume padidėjimo (dažniausiai nedidelio) ir proteinurijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymo Votubia pradžią bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti inkstų funkciją, įskaitant šlapalo azoto kiekį kraujyje, baltymo kiekį šlapime ar kreatinino koncentraciją serume.



### Gliukozės koncentracija kraujyje

Pacientams, vartojusiems Votubia buvo nustatyta hiperglikemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą Votubia bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti gliukozės koncentraciją serume nevalgius. Dažnesnė stebėseną rekomenduojama Votubia skiriant kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurie gali sukelti hiperglikemiją. Jeigu įmanoma, prieš Votubia vartojimą būtina pasiekti, kad glikemijos kontrolė būtų optimali.

### Lipidų koncentracija kraujyje

Pacientams, vartojusiems Votubia buvo nustatyta dislipidemijos (įskaitant hipercholesterolemiją ir hipertrigliceridemiją) atvejų. Taip pat rekomenduojama prieš skiriant gydymą ir gydymo Votubia metu periodiškai tirti cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas kraujyje, ir atitinkamai paskirti gydymą.

### Kraujo parametrai

Pacientams, gydytiems Votubia pastebėta hemoglobino, limfocitų, neutrofilų bei trombocitų kiekio sumažėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą Votubia bei periodiškai jo metu rekomenduojama atlikti kraujo tyrimus (nustatyti visų ląstelių kieki).

### Sąveika

Votubia nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 ir (arba) daugelio vaistinių preparatų išmetimo pompos P-glikoproteino (PgP) inhibitoriais ir induktoriais. Jeigu **vidutinio stiprumo** CYP3A4 ir/arba PgP inhibitoriaus arba induktoriaus skyrimo kartu išvengti negalima, reikėtų atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę. Gali reikėti stebėti everolimuzo koncentraciją viso gydymo metu ir koreguoti Votubia dozę (žr. 4.5 skyrių).

Dėl kartu vartojamo **stipraus** CYP3A4/PgP inhibitoriaus labai padidėja everolimuzo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Šiuo metu turimų duomenų nepakanka dozavimo rekomendacijoms pateikti, todėl Votubia ir **stiprių** inhibitorių kartu vartoti nerekomenduojama.

Dėl galimos vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo reikia laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, kai Votubia vartojama kartu su per burną skiriamais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas. Kai Votubia vartojama kartu su per burną skiriamais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., pimozidu, terfenadinu, astemizolu, cisapridu, chinidinu, skalsių alkaloidų dariniais ar karbamazepinu), reikia stebėti pacientų būklę dėl galimo per burną skiriamų CYP3A4 substratų charakteristikų santraukoje aprašyto nepageidaujamo poveikio pasireiškimo (žr. 4.5 skyrių).

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Votubia nerekomenduojama vartoti:

- **18 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra SEGLA arba gydymui atsparių priepuolių** ir kartu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasės), nebent galima gydymo nauda viršija riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius);
- **jaunesniems kaip 18 metų pacientams, kuriems yra SEGLA arba gydymui atsparių priepuolių** ir kartu yra sutrikusi kepenų funkcija (Child-Pugh A, B ir C klasių) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Vakcinavimas

Gydymo Votubia metu skiepyti gyva vakcina nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Vaikams, kuriems nereikia nedelsiant pradėti skirti gydymo, rekomenduojama iš pradžių baigti rekomenduojamą vakcinavimo planą gyvosiomis vakcinomis nuo virusų, atsižvelgiant į vietines gydymo gaires.

### Žaizdų gijimo sutrikimai

Rapamicino darinių, įskaitant Votubia, klasės būdingas poveikis yra žaizdų gijimo sutrikimai, todėl prieš chirurginę intervenciją, jos metu ir po jos Votubia reikia vartoti atsargiai.

## Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

## Spindulinės terapijos komplikacijos

Gauta pranešimų apie pavojingas ir sunkias spindulines reakcijas (kaip radiacinį ezofagitą, radiacinį pneumonitą ir odos radiacijos sužalojimus), įskaitant mirtinus atvejus, kai everolimuzo buvo vartojama radioterapijos metu arba netrukus po jos. Todėl, dėl radioterapinio toksiškumo sustiprėjimo pacientams, vartojantiems everolimuzo, kuris yra glaudžiai susijęs su radioterapija, pastarojo reikia vartoti atsargiai.

Be to, gauta pranešimų apie radiacijos sugrįžimo sindromo (*angl. radiation recall syndrome*, RRS) atvejus everolimuzo vartojusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikoma radioterapija. RRS atveju reikia apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti ar laikinai sustabdyti everolimuzo vartojimą.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Everolimuzas yra CYP3A4 substratas bei PgP substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius. Vadinas, everolimuzo absorbciją ir atitinkamai eliminaciją gali veikti preparatai, veikiantys CYP3A4 ir (arba) PgP. *In vitro* everolimuzas yra konkurencinis CYP3A4 ir mišrus CYP2D6 inhibitorius.

Žinoma ir teoriškai numanoma everolimuzo sąveika su tam tikrais CYP3A4 ir PgP inhibitoriais bei induktoriais nurodyta toliau pateiktoje 3 lentelėje.

#### CYP3A4 ir PgP inhibitoriai, didinantys everolimuzo koncentraciją

Medžiagos, kurios yra CYP3A4 ar PgP inhibitoriai, gali slopinti everolimuzo metabolizmą arba jo srautą iš žarnų ląstelių ir tokiu būdu padidinti everolimuzo koncentraciją kraujyje.

#### CYP3A4 ir PgP induktoriai, mažinantys everolimuzo koncentraciją

Medžiagos, kurios yra CYP3A4 ar PgP induktoriais, gali skatinti everolimuzo metabolizmą arba jo srautą iš žarnų ląstelių ir tokiu būdu mažinti everolimuzo koncentraciją kraujyje.

### **3 lentelė. Kitų veikliųjų medžiagų poveikis everolimuzo veikimui**

<b>Kartu vartojama veiklioji medžiaga</b>	<b>Vaistinių preparatų sąveika – everolimuzo AUC/C<sub>max</sub> pokytis Matematinis vidutinis santykis (stebėtas intervalas)</b>	<b>Rekomendacijos dėl šių vaistinių preparatų skyrimo kartu</b>
<b>Stiprūs CYP3A4/PgP inhibitoriai</b>		
<b>Ketokonazolas</b>	AUC ↑15,3 karto (intervalas 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 karto (intervalas 2,6-7,0)	Votubia ir stiprių inhibitorių skirti kartu nerekomenduojama.
<b>Itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Manoma, kad everolimuzo koncentracija reikšmingai padidėtų.	
<b>Telitromicinas, klaritromicinas</b>		
<b>Nefazodonas</b>		
<b>Ritonaviras, atazanaviras, sakvinaviras, darunaviras, indinaviras, nel-finaviras</b>		

<b>Vidutinio stiprumo CYP3A4/PgP inhibitoriai</b>		
<b>Eritromicinas</b>	AUC ↑4,4 karto (intervalas 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 karto (intervalas 0,9-3,5)	Jeigu negalima išvengti skirimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais arba PgP inhibitoriais, tai reikia daryti atsargiai.  Jeigu pacientui Votubia reikia skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 ar PgP inhibitoriumi, paros dozę reikia mažinti maždaug 50 %. Jei pasireikštų nepageidaujamų reakcijų, dozę gali reikėti dar mažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Mažiausiąją everolimuzo koncentraciją kraujyje reikia nustatyti praėjus bent 1 savaitei nuo tada, kai buvo pradėta skirti vidutinio stiprumo CYP3A4 arba PgP inhibitoriaus. Jeigu vidutinio stiprumo inhibitoriaus skyrimas nutraukiamas, prieš Votubia dozės padidinimą iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvartomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 2 – 3 dienas (dažniausiai naudojamų vidutinio stiprumo inhibitorių vidutinis eliminacijos laikotarpis). Everolimuzo mažiausiąją koncentraciją reikia nustatyti bent po 1 savaitės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
<b>Imatinibas</b>	AUC ↑ 3,7 karto C <sub>max</sub> ↑ 2,2 karto	
<b>Verapamilis</b>	AUC ↑3,5 karto (intervalas 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 karto (intervalas 1,3-3,8)	
<b>Geriamasis ciklosporinas</b>	AUC ↑2,7 karto (intervalas 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 karto (intervalas 1,3-2,6)	
<b>Kanabidiolis (P-gp inhibitorius)</b>	AUC ↑2,5 karto C <sub>max</sub> ↑2,5 karto	
<b>Flukonazolas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	Šio derinio reikia vengti.
<b>Diltiazemas</b>		
<b>Dronedaronas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	
<b>Amprenaviras, fosamprenaviras</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	
<b>Greipfrutų sultys arba kitos maisto medžiagos, keičiančios CYP3A4/PgP aktyvumą</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija (po veikis svyruoja plačiose ribose).	
<b>Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai</b>		
<b>Rifampicinas</b>	AUC ↓63 % (intervalas 0–80 %) C <sub>max</sub> ↓58 % (intervalas 10–70 %)	Votubia reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais.  Stiprių CYP3A4 induktorių kartu vartojantiems pacientams, kuriems yra SEGLA, gali reikėti didinti Votubia dozę, kad būtų pasiekta tokia pati ekspozicija kaip šių stiprių induktorių nevartojantiems pacientams. Vaistinio preparato dozę reikia titruoti, kad būtų pasiekta 5-15 ng/ml mažiausioji koncentracija kraujyje, kaip nurodyta toliau.
<b>Deksametazonas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	
<b>Priešepilepsiniai vaistiniai preparatai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas)</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	
<b>Efavirenzas, nevirapinas</b>	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	

		<p>Gydymo everolimuzu pradžioje stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., fermentą indukuojančių priešepilepsinių vaistinių preparatų karbamazepino, fenobarbitalio ar fenitoino) kartu vartojantiems pacientams, kuriems yra priepuolių, reikia skirti didesnę pradinę everolimuzo dozę, kad būtų pasiekta 5-15 ng/ml mažiausioji koncentracija kraujyje (žr. 1 lentelę).</p> <p>Pacientams, kurie gydymo everolimuzu pradžioje stiprių CYP3A4 induktorių nevartoja, pastarųjų paskyrus kartu gali reikėti didinti Votubia dozę. Jeigu koncentracija yra mažesnė kaip 5 ng/ml, paros dozę galima didinti po 1-4 mg, prieš dozės didinimą ištyrus mažiausią koncentraciją kraujyje ir įvertinus vaistinio preparato toleravimą.</p> <p>Kartu paskyrus vartoti dar kitą stiprų CYP3A4 induktorių, papildomo dozės koregavimo gali nereikėti. Mažiausią everolimuzo koncentraciją reikia iširti po 2 savaičių nuo papildomo induktoriaus vartojimo pradžios. Prireikus dozę reikia didinti po 1-4 mg, kad būtų išlaikyta tikslinė mažiausioji koncentracija kraujyje.</p> <p>Nutraukus vieno iš kelių kartu paskirtų stiprių CYP3A4 induktorių vartojimą, papildomo dozės koregavimo gali nereikėti. Mažiausią everolimuzo koncentraciją reikia iširti po 2 savaičių nuo vieno iš kelių stiprių CYP3A4 induktorių vartojimo nutraukimo. Jeigu nutraukiamas visų stiprių induktorių skyrimas, prieš Votubia dozės sumažinimą iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvarstomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 3 – 5 dienas (pagrįstas laikotarpis, kol reikšmingai sumažėja fermentų aktyvumas). Everolimuzo mažiausią koncentraciją reikia nustatyti praėjus nuo 2 iki 4 savaičių, atsižvelgiant į laiką, per kurį natūraliai sumažėja indukuotų fermentų aktyvumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).</p>
<p><b>Jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai</b></p>	<p>Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina stipriai sumažėjusi ekspozicija.</p>	<p>Gydymo everolimuzu metu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti negalima.</p>

### Preparatai, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti vartojamas everolimuzas

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, mažai tikėtina, kad po kartotinių 10 mg geriamojo everolimuzo paros dozių vartojimo susidariusi sisteminė preparato koncentracija slopintų PgP, CYP3A4 ir CYP2D6 aktyvumą. Tačiau negalima atmesti, kad CYP3A4 ir PgP aktyvumas bus slopinamas žarnų ląstelėse. Su sveikais savanoriais atlikto vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis nustatyta, kad everolimuzo skiriant kartu su per burną vartojamo midazolamo doze (jautriu CYP3A substrato bandiniu), 25 % padidėjo midazolamo  $C_{max}$  rodiklis ir 30 % padidėjo midazolamo  $AUC_{(0-inf)}$  rodiklis. Tikėtina, kad šį poveikį lėmė tai, kad everolimuzas slopino žarnų ląstelių CYP3A4 aktyvumą. Taigi, everolimuzas gali keisti kartu per burną vartojamų CYP3A4 substratų biologinį prieinamumą. Tačiau kliniškai reikšmingo poveikio sisteminiu būdu vartojamų CYP3A4 substratų ekspozicijai nesitikima (žr. 4.4 skyrių).

EXIST-3 (CRAD001M2304) tyrimo metu paskyrus everolimuzo, vaistinių preparatų nuo epilepsijos karbamazepino, klobazamo ir klobazamo metabolito N-desmetilklobazamo koncentracijos, nustatytos prieš dozės vartojimą, padidėjo maždaug 10 %. Toks šių vaistinių preparatų nuo epilepsijos koncentracijų, nustatytų prieš dozės vartojimą, padidėjimas gali būti kliniškai nereikšmingas, tačiau gali reikėti apsvarstyti vaistinių preparatų nuo epilepsijos, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas (pvz., karbamazepino), dozių koregavimo klausimą. Everolimuzo paskyrimas neįtakoją vaistinių preparatų nuo epilepsijos, kurie yra CYP3A4 substratai (klonazepamo, diazepamo, felbamato ir zonisamido), prieš dozės vartojimą nustatomų koncentracijų.

### Kartu vartojami AKF inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius (pvz. ramiprilį), gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

### Kartu taikoma ketogeninė dieta

Ketogeninė dieta gali veikti įtakojant mTOR aktyvumo slopinimą. Kadangi klinikinių duomenų nėra, todėl negali būti atmesta suminė nepageidaujamų reiškinių galimybė, kai everolimuzo skiriama kartu su ketogenine dieta.

### Vakcinavimas

Gydymo Votubia metu imuniteto atsakas į vakcinavimą gali pakisti, todėl vakcinos gali būti mažiau veiksmingos. Gydant Votubia gyvų vakcinų (pvz., intranazalinių gripo, tymų, kiaulytės, raudonukės, geriamųjų poliomielite, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), geltonosios karštinės, vėjaraupių ir TY21a vidurių šiltinės) vartoti nerekomenduojama.

### Radiacinis gydymas

Gauta pranešimų apie toksinio radioterapijos poveikio sustiprėjimo atvejus pacientams, vartojantiems everolimuzo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys/Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., geriamuosius, švirkščiamuosius arba implantuojamuosius neestrogenų hormoninius kontraceptinius preparatus gimstamumui kontroliuoti, progesterono turinčius kontraceptinius preparatus, histerektomiją, kiaušintakių perrišimą, visišką abstinenciją, barjerinius metodus, gimdos spiralę (GS) ir/arba moters ar vyro sterilizavimo metodą) gydymosi everolimuzu metu ir dar iki 8 savaičių nuo jo vartojimo pabaigos.

Vyriškosios lyties pacientams nereikia drausti susilaukti vaikų.

### Nėštumas

Reikiamų duomenų apie everolimuzo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Everolimuzo nėščioms moterims bei vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, vartoti nerekomenduojama.

### Žindymas

Ar everolimuzo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto everolimuzas ir (arba) jo metabolitai gerai patenka į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių), todėl everolimuzo vartojančioms moterims maitinti krūtimi negalima gydymo laikotarpiu ir 2 savaites po paskutinės dozės pavartojimo.

### Vaisingumas

Ar everolimuzas gali sukelti pacientų vyrų ir moterų nevaisingumą, nėra žinoma, tačiau pacientėms moterims buvo pastebėta antrinė amenorėja ir susijusio liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) pusiausvyros sutrikimas (apie ikiklinikinių tyrimų metu pastebėtą poveikį vyrų ir moterų lytinei sistemai, taip pat žr. 5.3 skyriuje). Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, gydymo everolimuzu metu vyrų ir moterų vaisingumas gali pakisti (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Votubia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus būtina perspėti, kad atsargiai vairuotų ir valdytų mechanizmus, jeigu gydymo Votubia metu pasireikštų nuovargis.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Votubia saugumo duomenys nustatyti atlikus tris atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, pagrindinius, III fazės tyrimus, įskaitant dvigubai koduoto ir atvirojo gydymo laikotarpius, ir nerandomizuotą, atvirąjį, vienos šakos II fazės tyrimą (n=612, įskaitant 409 jaunesnius kaip 18 metų pacientus; ekspozicijos trukmės mediana buvo 36,8 mėnesio [svyravo nuo 0,5 iki 83,2 mėnesio]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304)** tyrimas: tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas papildomas gydymas nedidele ir didele everolimuzo ekspozicija (nedidelė mažiausioji koncentracija [NMK] svyravo 3-7 ng/ml ribose [n=117], o didelė mažiausioji koncentracija [DMK] svyravo 9-15 ng/ml ribose [n=130]) su placebo poveikiu (n=119) pacientams, kuriems buvo TSK ir gydymui atsparių priepuolių bei kurie vartojo 1-3 vaistinius preparatus nuo epilepsijos. Dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 18 savaitių. Kumuliacinės Votubia ekspozicijos trukmės mediana (361 pacientui, kuris vartojo bent vieną everolimuzo dozę) buvo 30,4 mėnesio (svyravo nuo 0,5 iki 48,8 mėnesio).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302)** tyrimas: tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas everolimuzo (n=79) ir placebo (n=39) poveikis pacientams, kuriems buvo nustatyta arba TSK ir inkstų angiomiolipoma (n=113), arba sporadinė limfangiolejomiomatozė (LAM) ir inkstų angiomiolipoma (n=5). Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 48,1 savaitės (svyravo nuo 2 iki 115 savaitių) Votubia vartojusiems pacientams ir 45,0 savaitės (svyravo nuo 9 iki 115 savaitių) placebo grupės pacientams. Kumuliacinės Votubia ekspozicijos trukmės mediana (112 pacientų, kurie vartojo bent vieną everolimuzo dozę) buvo 46,9 mėnesio (svyravo nuo 0,5 iki 63,9 mėnesio).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301)** tyrimas: tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginamas everolimuzo (n=78) ir placebo (n=39) poveikis pacientams, kuriems nustatytas TSK ir yra SEGLA, nepriklausomai nuo pacientų amžiaus. Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 52,2 savaitės (svyravo nuo 24 iki 89 savaitių) Votubia vartojusiems pacientams ir 46,6 savaitės (svyravo nuo 14 iki 88 savaitių) placebo grupės pacientams. Kumuliacinės Votubia ekspozicijos trukmės mediana (111 pacientų, kurie vartojo bent vieną everolimuzo dozę) buvo 47,1 mėnesio (svyravo nuo 1,9 iki 58,3 mėnesio).
- **CRAD001C2485** tyrimas: tai buvo II fazės prospektyvinis, atviras, vienos grupės klinikinis SEGLA (n=28) pacientų, vartojančių everolimuzo, tyrimas. Poveikio trukmės mediana buvo 67,8 mėnesio (svyravo nuo 4,7 iki 83,2 mėnesio).

Toliau aprašyti nepageidaujami reiškiniai, kurie laikomi susijusiais su Votubia vartojimu (t. y., nepageidaujamos reakcijos), atsižvelgiant į visų anksčiau nurodytų tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinų duomenų peržiūrą ir medicininį įvertinimą.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis  $\geq 1/10$ ) iš surinktų apibendrintų saugumo duomenų (mažėjančia tvarka) yra: stomatitas, karščiavimas, nazofaringitas, viduriavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, vėmimas, kosulys, bėrimas, galvos skausmas, amenorėja, spuogai (aknė), pneumonija, šlapimo takų infekcija, sinusitas, nereguliarios menstruacijos, faringitas, sumažėjęs apetitas, nuovargis, hipercholesterolemija ir hipertenzija.

Dažniausiai pasireiškusios 3-4-ojo sunkumo laipsnių nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis  $\geq 1\%$ ) buvo pneumonija, stomatitas, amenorėja, neutropenija, karščiavimas, nereguliarios menstruacijos, hipofosfatemija, viduriavimas ir celiulitas. Vertinta naudojant bendrųjų nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijų (CTCAE) 3.0 ir 4.03 versijas.

## Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4 lentelėje pateikiamas pacientams, vartojusiems everolimuzo, pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, remiantis trijų TSK klinikinių tyrimų (įskaitant abu dvigubai koduotus ir atvirą tyrimo tęsinį), duomenimis. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Sutrikimų dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai reti  $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**4 lentelė. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo TSK sergantys pacientai, metu pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos**

<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	
Labai dažni	Nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, pneumonija <sup>a</sup> , šlapimo takų infekcija, sinusitas, faringitas
Dažni	Vidurinės ausies uždegimas, celiulitas, streptokokinis faringitas, virusinis gastroenteritas, gingivitas
Nedažni	<i>Herpes zoster</i> , sepsis, virusinis bronchitas
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Anemija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, limfopenija
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	
Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Sumažėjęs apetitas, hipercholesterolemija
Dažni	Hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperglikemija
<b>Psichikos sutrikimai</b>	
Dažni	Nemiga, agresija, irzlumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	
Labai dažni	Galvos skausmas
Nedažni	Pakitęs skonis
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	
Labai dažni	Hipertenzija
Dažni	Limfedema
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Kosulys
Dažni	Epistaksė, pneumonitas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	
Labai dažni	Stomatitas <sup>b</sup> , viduriavimas, vėmimas
Dažni	Vidurių užkietėjimas, pykinimas, pilvo skausmas, pilvo pūtimas, burnos skausmas, gastritas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	
Labai dažni	Bėrimas <sup>c</sup> , spuogai ( <i>Acne</i> )
Dažni	Odos sausmė, į aknę panašus dermatitas, niežulys, alopecija
Nedažni	Angioneurozinė edema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	
Nedažni	Rabdomiolizė
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	
Dažni	Proteinurija
<b>Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai</b>	
Labai dažni	Amenorėja <sup>d</sup> , nereguliarios menstruacijos <sup>d</sup>
Dažni	Menoragija, kiaušidės cista, kraujavimas iš makšties
Nedažni	Vėluojančios menstruacijos <sup>d</sup>



<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	
Labai dažni	Karščiavimas, nuovargis
<b>Tyrimai</b>	
Dažni	Padidėjusi laktato dehidrogenazės koncentracija kraujyje, padidėjęs liuteinizuojančio hormono kiekis kraujyje, sumažėjęs kūno svoris
Nedažni	Padidėjęs folikulus stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos</b>	
Dažnis nežinomas <sup>e</sup>	Radiacijos sugrįžimo sindromas ( <i>angl. radiation recall syndrome</i> , RRS), sustiprėjusi spindulinė reakcija
<sup>a</sup>	Įskaitant <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> sukeltą pneumoniją (PJP, PCP).
<sup>b</sup>	Įskaitant (labai dažnus) stomatitą, burnos išopėjimą, aftinę opą; (dažnus) liežuvio išopėjimą, lūpų išopėjimą ir (nedažnus) dantenu skausmą, glositą.
<sup>c</sup>	Įskaitant (labai dažnus) bėrimą; (dažnus) eritematozinį bėrimą, eritemą ir (nedažnus) generalizuotą bėrimą, makulopapulinį bėrimą, makulinį bėrimą.
<sup>d</sup>	Dažnis įvertintas gydymo metu apibendrinus moterų grupės nuo 10 iki 55 metų amžiaus tyrimų duomenis.
<sup>e</sup>	Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinių preparatą pateikus į rinką.

#### Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu buvo gauta pranešimų apie sunkius, taip pat mirtinus atsinaujinusio hepatito B atvejus, susijusius su everolimuzo vartojimu. Slopinant imunitetą infekcijos atsinaujinimas yra laukiama reakcija.

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistinių preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie inkstų nepakankamumo atvejus, vartojant everolimuzą (įskaitant mirtį lėmusius atvejus), proteinuriją ir padidėjusią kreatinino koncentraciją serume. Rekomenduojama tikrintis inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenimis gauta pranešimų apie kraujavimo atvejus everolimuzo vartojusiems pacientams. Retais atvejais pranešta apie mirties atvejus onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Nebuvo pranešta apie sunkaus kraujavimo iš inkstų atvejus TSK sergantiems pacientams.

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gavus spontanių pranešimų nustatyta, kad everolimuzo vartojimas buvo susijęs su *pneumocystis jirovecii (carinii)* sukeltos pneumonijos (PJP, PCP) pasireiškimo atvejais, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.4 skyrių).

Kitos svarbios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos onkologijos srities klinikinių tyrimų metu ir vaistinių preparatą pateikus į rinką, buvo širdies nepakankamumas, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, sutrikęs žaizdų gijimas ir hiperglikemija.

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistinių preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie pasireiškusius angioneurozinės edemos atvejus vartojant kartu su AKF inhibitoriais arba be jų (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

22 iš 28 SEGLA sergančių pacientų dalyvavusių II fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime, bei 101 iš 117 SEGLA sergančių pacientų, dalyvavusių III fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime, buvo jaunesni nei 18 metų. 299 iš 366 pacientų, kuriems buvo TSK ir gydymui atsparių priepuolių ir kurie dalyvavo III fazės pagrindiniame klinikiniame tyrime, buvo jaunesni nei 18 metų. Bendrasis vaikams ir paaugliams stebėtų nepageidaujamų reakcijų pobūdis, dažnis ir sunkumas dažniausiai buvo panašūs į nustatytuosius suaugusiesiems, išskyrus infekcijas, kurios pasireiškė dažniau ir sunkesniais formomis jaunesniems kaip 6 metų vaikams. Iš 137 <6 metų amžiaus pacientų 49 (36 %) buvo nustatytos 3/4-ojo laipsnio infekcijos, lyginant su 53 iš 272 (19 %) nuo 6 iki <18 metų pacientais ir 27 iš 203 (13 %) ≥18 metų amžiaus pacientais. Tarp 409 <18 metų amžiaus pacientų, vartojusių everolimuzo, pranešta apie du mirties atvejus dėl infekcijos.

## Senyvi pacientai

Klinikinių onkologinių tyrimų saugumo duomenimis 37 % pacientų, gydytų everolimuzu buvo  $\geq 65$  metų amžiaus. Onkologinių pacientų, kuriems reikėjo nutraukti everolimuzo vartojimą dėl nepageidaujamų reakcijų, skaičius buvo didesnis  $\geq 65$  metų amžiaus grupėje (20 % lyginant su 13 %). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą buvo pneumonitas (įskaitant intersticinę plaučių ligą), nuovargis, dusulys ir stomatitas.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## **4.9 Perdozavimas**

Duomenų apie perdozavusius žmones gauta labai nedaug. Vartotos vienkartinės ne didesnės kaip 70 mg dozės, jų ūminis toleravimas suaugusiesiems buvo priimtinas.

Įtarus vaistinio preparato perdozavimą, būtina nustatyti everolimuzo koncentraciją kraujyje. Bet kokiu perdozavimo atveju reikia imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių. Joks reikšmingas everolimuzo kiekis nėra pašalinamas dializės būdu (per 6 hemodializės valandas buvo pašalinta mažiau kaip 10 % preparato).

## Vaikų populiacija

Turima duomenų apie nedaug atvejų, kai vaikai vartojo didesnę kaip 10 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę per parą. Negauta pranešimų, kad šiais atvejais būtų pasireiškę ūminio toksinio poveikio požymių.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antineoplaziniai dariniai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EG02.

## Veikimo mechanizmas

Everolimuzas yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitorius. mTOR yra svarbiausia serino treonino kinazė, kurios aktyvumas daugelio žmonių vėžinių susirgimų atveju padidėja. Everolimuzas susijungia su viduląsteliniu baltymu FKBP-12, sudarydamas kompleksą, kuris slopina mTOR komplekso-1 (mTORC1) aktyvumą. mTORC1 signalo perdavimo slopinimas susijęs su baltymų transliavimu ir sinteze, nes sumažėja S6 ribosominės proteinkinazės (S6K1) ir eukariotinio elongacijos faktoriaus 4E-prijungiančio baltymo (4EBP-1), reguliuojančio ląstelės cikle, angiogenezėje ir glikolizėje dalyvaujančius baltymus, aktyvumas. Everolimuzas gali mažinti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekį. Pacientams, turintiems TSK, gydymo everolimuzu metu didėja KEAF-A ir mažėja KEAF-D lygiai. Everolimuzas yra stiprus naviko ląstelių, endotelio ląstelių, fibroblastų ir su kraujagyslėmis susijusių lygiųjų raumenų ląstelių augimo ir proliferacijos inhibitorius bei *in vitro* ir *in vivo* sumažina solidinio naviko glikolizę.

Du svarbiausi mTORC1 signalo perdavimo reguliatoriai yra onkogeno supresoriai tuberozinės sklerozės kompleksai (angl. *tuberin-sclerosis complexes 1 & 2*, TSC1, TSC2). Netekus TSC1 arba TSC2, padidėja rheb-GTP kiekis; rheb-GTP yra Ras baltymų grupės GTP-azė, kuri sąveikauja su mTORC1 kompleksu ir jį aktyvuoja. Aktyvavus mTORC1, paleidžiama nuosekli kinazių signalo perdavimo kaskada, įskaitant S6 kinazių aktyvinimą. Kai yra TSC sindromas, dėl inaktyvinančių TSC1 geno arba TSC2 geno mutacijų visame organizme pradeda formuotis hamartomos. Be patologinių smegenų audinio pokyčių (tokių kaip augliai [tuberos] galvos smegenų žievėje), kurie gali sukelti traukulius, mTOR signalų perdavimo mechanizmas taip pat dalyvauja pacientų, kuriems yra TSK, epilepsijos patogenezėje. mTOR reguliuoja baltymų sintezę ir daugelį su tuo susijusių ląstelių funkcijų, kurios gali įtakoti neuronų jaudrumą ir epileptogenezę. Dėl per didelės mTOR aktyvacijos pasireiškia neuronų displazija, netipiškas aksonų vystymasis ir dendritų formavimasis, suintensyvėja sužadinančios jonų srovės sinapsėse, sumažėja mielino susidarymo procesai ir sutrinka galvos smegenų žievės sluoksnių struktūra, o dėl to pakinta neuronų vystymasis ir funkcija. Iki klinikinių tyrimų, atliktų su sutrikusios mTOR reguliacijos galvos smegenyse modeliais, duomenys rodo, kad mTOR inhibitoriausias, tokio kaip everolimuzas, skyrimas gali pailginti išgyvenimą, slopinti traukulius, apsaugoti nuo naujai pasireiškiančių priepuolių atsiradimo ir apsaugoti nuo priešlaikinio mirtingumo. Apibendrinant, everolimuzas yra labai veiksmingas šio TSK neuronų modelio tyrimų metu, o jo palankus veikimo mechanizmas greičiausiai paaiškinamas poveikiu mTORC1 slopinimui. Tačiau tikslus priepuolių, susijusių su TSK, slopinimo mechanizmas dar nėra visiškai ištirtas.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### III fazės tyrimas pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparių priepuolių

Buvo atliktas EXIST-3 (CRAD001M2304) tyrimas, t. y., atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, trijų šakų, lygiagrečių grupių, III fazės tyrimas, kai pacientams, kuriems buvo TSK ir gydymui atsparių priepuolių, papildomam gydymui buvo skiriama Votubia ir jo poveikis lygintas su placebo. Tyrimo metu gydymui atsparūs priepuoliai buvo apibrėžiami kaip visi elektroencefalografija (EEG) patvirtinti sensoriniai priepuoliai ar motoriniai priepuoliai, kai anksčiau atliktose EEG nebuvo nustatytas generalizuotas priepuolių pobūdis. Prieš įtraukiant į tyrimą pacientai buvo gydomi stabilizatoriais 1-3 vaistinių preparatų nuo epilepsijos dozėmis. Tyrimas buvo sudarytas iš trijų fazių: 8 savaičių trukmės pradinio stebėjimo fazės; 18 savaičių trukmės pagrindinės dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo fazės (ją sudarė titravimo ir palaikomojo gydymo laikotarpiai),  $\geq 48$  savaičių trukmės tęstinio gydymo fazės, kurios metu visiems pacientams buvo skiriama Votubia ir  $\leq 48$  savaičių trukmės vėlesnio tęstinio gydymo fazės, kurios metu visiems pacientams buvo skiriama Votubia.

Tyrimo metu nepriklausomai buvo analizuojamos dvi skirtingos pagrindinės vertinamosios baigtys: 1) atsako dažnis, apibrėžiamas kaip pagrindinės tyrimo fazės palaikomojo gydymo laikotarpiu bent 50 % sumažėjęs dalinių priepuolių dažnis lyginant su pradinėmis reikšmėmis; ir 2) procentinis dalinių priepuolių dažnio sumažėjimas pagrindinės tyrimo fazės palaikomojo gydymo laikotarpiu, lyginant su pradinėmis šio dažnio reikšmėmis.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo priepuolių nebuvimas, pacientų dalis, kuriems  $\geq 25$  % sumažėjo priepuolių dažnis lyginant su pradinėmis reikšmėmis, priepuolių dažnio sumažėjimo lyginant su pradinėmis reikšmėmis pasiskirstymas ( $\leq 25$  %, nuo  $> 25$  % iki  $< 25$  %; nuo  $\geq 25$  % iki  $< 50$  %; nuo  $\geq 50$  % iki  $< 75$  %; nuo  $\geq 75$  % iki  $< 100$  %; 100 %), ilgalaikis priepuolių dažnio vertinimas ir bendroji gyvenimo kokybė.

Į tyrimą iš viso buvo atrinkta dalyvauti 366 pacientai; iš jų santykiu 1:1,09:1 buvo sudarytos trys atsitiktinės grupės: Votubia (n=117) nedidelės mažiausiosios koncentracijos (NMK), kai ji svyravo 3-7 ng/ml ribose, Votubia (n=130) didelės mažiausiosios koncentracijos (DMK), kai ji svyravo 9-15 ng/ml ribose ir placebo (n=119) grupės. Visos tiriamosios populiacijos pacientų amžiaus mediana buvo 10,1 metų (svyravo nuo 2,2 metų iki 56,3 metų; 28,4 % pacientų buvo jaunesni kaip 6 metų, 30,9 % buvo nuo 6 metų iki  $< 12$  metų, 22,4 % buvo nuo 12 metų iki  $< 18$  metų ir 18,3 % buvo vyresni kaip 18 metų). Gydymo trukmės mediana buvo 18 savaičių visose trijose tiriamosiose grupėse pagrindinės tyrimo fazės laikotarpiu ir 90 savaičių (21 mėnuo) vertinant abiejų, pagrindinės tyrimo fazės ir tęstinės tyrimo fazės, laikotarpius.

Prieš pradėdant dalyvauti tyrime 19,4 % pacientų pasireiškė židiniai priepuoliai su išlikusia sąmone (sensoriniai anksčiau patvirtinti atlikus elektroencefalografiją [EEG] arba motoriniai), 45,1 % pacientų pasireiškė židiniai priepuoliai su sąmonės sutrikimu (daugiausia nemotoriniai), 69,1 % pacientų – židiniai motoriniai priepuoliai (t.y. židiniai motoriniai priepuoliai su sąmonės sutrikimu ir (arba) antriniai generalizuoti priepuoliai), o 1,6 % pacientų – generalizuoti priepuoliai (anksčiau patvirtinti atlikus EEG). Pradinio priepuolių dažnio tiriamosios grupėse mediana buvo 35, 38 ir 42 priepuoliai per 28 dienas, atitinkamai, Votubia NMK, Votubia DMK ir placebo grupėse. Daugumai pacientų (67 %) prieš pradėdant dalyvauti tyrime buvo neveiksmingi 5 ar daugiau vaistiniai preparatai nuo epilepsijos, o 41,0 % ir 47,8 % pacientų tyrimo metu vartojo 2 ir  $\geq 3$  vaistinius preparatus nuo epilepsijos. Pradiniai vertinimo duomenys parodė nedidelį ar vidutinį protinį atsilikimą 6-18 metų pacientams (60-70 balų vertinant Adaptuotą elgsenos ir bendravimo, Kasdienės veiklos įgūdžių bei Socializacijos srities skales).

Pagrindinės vertinamosios baigties veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

**5 lentelė. EXIST-3 tyrimas – atsako dažnis pagal priepuolių dažnį (pagrindinė vertinamoji baigtis)**

Statistiniai duomenys	Votubia		Placebas N=119
	Tikslinė NMK 3-7 ng/ml N=117	Tikslinė DMK 9-15 ng/ml N=130	
<b>Pacientai, kuriems gautas atsakas – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Atsako dažnio 95 % PI <sup>a</sup>	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
<b>Šansų santykis (lyginant su placebo)<sup>b</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
95 % PI	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
p reikšmė (lyginant su placebo) <sup>c</sup>	0,008	<0,001	
Statistiškai reikšmingas skirtumas pritaikius Bonferroni-Holm procedūrą <sup>d</sup>	Taip	Taip	
Pacientai, kuriems negauta atsako – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

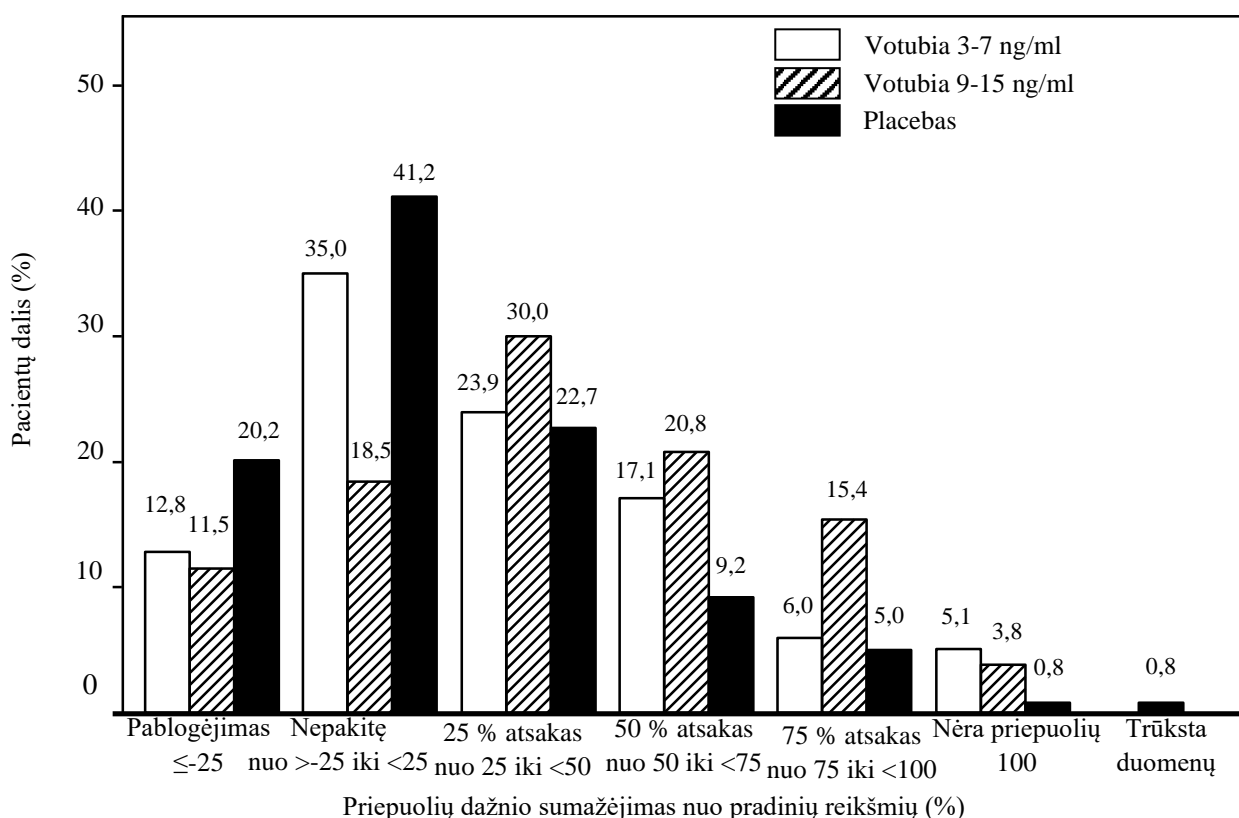
<sup>a</sup> Tikslus 95 % PI intervalas apskaičiuotas naudojant *Clopper-Pearson* metodą.  
<sup>b</sup> Šansų santykis ir jo 95 % PI intervalas apskaičiuotas naudojant logistinės regresijos modelį, stratifikuojant pagal amžiaus pogrupius. Šansų santykis >1 rodo palankų poveikį everolimuzo vartojusiųjų grupėje.  
<sup>c</sup> p reikšmės apskaičiuotos pritaikius *Cochran-Mantel-Haenszel* testą, stratifikuojant pagal amžiaus pogrupius.  
<sup>d</sup> Pasirinktas vienakryptis 2,5 % klaidos dažnis (*Family-wise error rate*).

Panašūs rezultatai buvo gauti ir analizuojant procentiniopriepuolių dažnio sumažėjimo, lyginant su pradinėmis šio dažnio reikšmėmis, medianą (tai kita pagrindinė vertinamoji baigtis): 29,3 % (95 % PI: 18,8, 41,9) Votubia NMK grupėje, 39,6 % (95 % PI: 35,0, 48,7) Votubia DMK grupėje ir 14,9 % (95 % PI: 0,1, 21,7) placebo grupėje. Nustatant palankesnę poveikį, p reikšmės, lyginant su placebo, buvo lygios 0,003 (NMK) ir <0,001 (DMK).

Priepuolių nebuvimo dažnis (dalis pacientų, kuriems nepasireiškė priepuolių pagrindinės tyrimo fazės palaikomojo gydymo laikotarpiu) buvo 5,1 % (95 % PI: 1,9, 10,8) ir 3,8 % (95 % PI: 1,3, 8,7), atitinkamai, Votubia NMK ir DMK grupėse, lyginant su 0,8 % (95 % PI: 0,0, 4,6) dažniu placebo grupės pacientams.

Didesnė pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, dalis nustatyta analizuojant visas atsako kategorijas Votubia NMK ir DMK grupėse, lyginant su placebo grupe (žr. 1 pav.). Be to, beveik dvigubai daugiau placebo grupės pacientų pasireiškė priepuolių padažnėjimas, lyginant su Votubia NMK ir DMK grupėmis.

1 pav. **EXIST-3 tyrimas – priepuolių dažnio sumažėjimo lyginant su pradinėmis reikšmėmis pasiskirstymas**



Analizuojant pagrindines veiksmingumo vertinamąsias baigtis nustatytas vienalytis ir pastovus everolimuzo poveikis visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal: amžiaus kategorijas (žr. 6 lentelę), lytį, rasę ir etninę grupę, priepuolių tipus, pradinį priepuolių dažnį, kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo epilepsijos skaičių ir pavadinimą bei TSK pobūdį (angiomiolipoma, SEGLA, auglio buvimas galvos smegenų žievėje). Everolimuzo poveikis pacientams, kuriems yra infantilinių/epilepsinių spazmų arba priepuolių, susijusių su Lennox-Gastaut sindromu, netirtas, taip pat vaistinio preparato poveikis nenustatytas pacientams, kuriems yra generalizuotų priepuolių, ir pacientams, kuriems nenustatyta galvos smegenų žievės auglių (tuberų).

6 lentelė. **EXIST-3 tyrimas – atsako dažnis pagal priepuolių dažnį pacientų amžiaus pogrupuose**

Amžiaus kategorija	Votubia		Placebas
	Tikslinė NMK 3-7 ng/ml N=117	Tikslinė DMK 9-15 ng/ml N=130	
<b>&lt;6 metų</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Atsako dažnis (95 % PI) <sup>a</sup>	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
<b>Nuo 6 iki &lt;12 metų</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Atsako dažnis (95 % PI) <sup>a</sup>	29,7 (15,9, 47,0)	28,2 (15,0, 44,9)	10,8 (3,0, 25,4)
<b>Nuo 12 iki &lt;18 metų</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Atsako dažnis (95 % PI) <sup>a</sup>	23,1 (9,0, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16,0 (4,5, 36,1)
<b>≥18 metų <sup>b</sup></b>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Atsako dažnis (95 % PI) <sup>a</sup>	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5,0, 38,8)

<sup>a</sup> Tikslus 95 % PI intervalas apskaičiuotas naudojant *Clopper-Pearson* metodą.

<sup>b</sup> Veiksmingumo duomenų senyviems pacientams nėra.

Pagrindinės tyrimo fazės pabaigoje kiekvienoje Votubia vartojusių nuo 2 iki <11 metų pacientų grupėje, kaip ir placebo vartojusiųjų grupėje, išliko panašus bendrosios gyvenimo kokybės įvertinimas (analizuotos pagal vidutinį pokytį nuo pradinio bendrojo Vaikystės epilepsijos klausimyno Gyvenimo kokybės balo [angl. *Quality Of Life score in Childhood Epilepsy Questionnaire – QOLCE*]).

Per maždaug 2 metų trukmės vertinimo laikotarpį buvo nustatytas išliekantis priepuolių dažnio sumažėjimas. Remiantis jautrumo analizės duomenimis, kai pacientai, kurie pirma laiko nutraukė everolimuzo vartojimą, buvo vertinami kaip nepasiekę atsako, nustatyta, jog atsako dažniai po 1 ir 2 metų trukmės everolimuzo ekspozicijos buvo atitinkamai 38,4 % (95 % PI: 33,4, 43,7) ir 44,4 % (95 % PI: 38,2, 50,7).

### III fazės tyrimas SEGLA sergantiems pacientams

Atliktas EXIST-1 (CRAD001M2301) tyrimas, t.y., atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, III fazės tyrimas, kurio metu buvo skiriama Votubia arba placebo SEGLA sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo jų amžiaus. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes santykiu 2:1 ir jiems buvo skiriama arba Votubia, arba atitinkamo placebo. Į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems MRT tyrimo metu buvo nustatytas bent vienas  $\geq 1,0$  cm dydžio ilgiausiame skersmenyje SEGLA būdingas pakitimas (remiantis tyrimo centro radiologo įvertinimu). Be to, į tyrimą buvo įtraukiami tik tie pacientai, kuriems atlikus keletą radiologinių tyrimų buvo patvirtintas SEGLA augimas, naujų  $\geq 1,0$  cm dydžio ilgiausiame skersmenyje SEGLA būdingų pakitimų atsiradimas arba naujai atsiradusi ar pablogėjusi hidrocefalija.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SEGLA atsako dažnis remiantis nepriklausomo centralizuoto radiologijos centro įvertinimu. Duomenys buvo analizuojami stratifikuojant pagal fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos vartojimą atsitiktinės atrankos metu (vartojo arba nevartojo).

Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys pagal hierarchinę tyrimų tvarką buvo šios: absoliutus visų traukulinių įvykių, registruotų 24 valandų trukmės EEG, dažnio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės, laikas iki SEGLA progresavimo ir odos pokyčių atsako dažnis.

Iš viso į tyrimą buvo atrinkta 117 pacientų, iš jų 78 pacientams buvo paskirta Votubia, o 39 – placebo. Abi tiriamosios grupės iš esmės buvo panašios pagal demografinius duomenis, pradines ligos ypatybes ir anksčiau skirtą gydymą nuo SEGLA. Bendroje tyrimo populiacijoje 57,3 % pacientų buvo vyriškos lyties, ir 93,2 % – baltaodžiai. Pacientų amžiaus vidurkis bendroje tyrimo populiacijoje buvo 9,5 metų (Votubia grupėje nuo 1,0 iki 23,9; placebo grupėje nuo 0,8 iki 26,6 metų), įtraukimo į tyrimą metu 69,2 % pacientų buvo nuo 3 iki <18 metų amžiaus ir 17,1 % pacientų buvo jaunesni kaip 3 metų.

Iš visų į tyrimą įtrauktų pacientų, 79,5 % SEGLA nustatytos abiejuose galvos smegenų pusrutuliuose, 42,7 % nustatyti  $\geq 2$  tiksliniai SEGLA būdingi pakitimai, 25,6 % – augimas žemyn, 9,4 % – gilios parenchiminės invazijos požymių, 6,8 % – radiologinių hidrocefalijos požymių, o 6,8 % pacientų anksčiau buvo atlikta su SEGLA susijusi chirurginė operacija. 94,0 % pacientų tyrimo pradžioje nustatyta odos pokyčių, o 37,6 % pacientų – tikslinių inkstų angiomiolipomos pažaidų (bent viena  $\geq 1,0$  cm dydžio ilgiausiame skersmenyje angiomiolipoma).

Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana Votubia vartojusiųjų grupėje buvo 9,6 mėnesio (svyravo nuo 5,5 iki 18,1 mėnesių), o placebo grupėje – 8,3 mėnesio (svyravo nuo 3,2 iki 18,3 mėnesių).

Tyrimo rezultatai rodo, kad Votubia buvo pranašesnis už placebo vertinant pirminę vertinamąją baigtį, t.y., geriausią bendrąją SEGLA atsaką ( $p < 0,0001$ ). Atsako dažnis Votubia vartojusiųjų grupėje buvo 34,6 % (95 % PI: 24,2; 46,2), lyginant su 0 % (95 % PI: 0,0; 9,0) placebo grupėje (žr. 7 lentelę). Be to, visiems 8 Votubia vartojusiųjų grupės pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatyta radiologinių hidrocefalijos požymių, šio tyrimo eigoje sumažėjo skilvelių tūris.

Pacientams, kurie iš pradžių buvo priskirti placebo grupei, buvo leidžiama pereiti į everolimuzo vartojančiųjų grupę tuo metu, kai buvo nustatomas SEGLA progresavimas, ir patvirtinus, kad gydymas everolimuzu yra pranašesnis už placebo vartojimą. Visų pacientų, kuriems buvo skirta bent viena everolimuzo dozė, būklė buvo toliau stebima iki vaistinio preparato vartojimo nutraukimo arba tyrimo pabaigos. Galutinės duomenų analizės metu nustatyta, kad tokiems pacientams vaistinio preparato ekspozicijos trukmės mediana buvo 204,9 savaitės (svyravo nuo 8,1 iki 253,7 savaitės). Galutinės duomenų analizės metu geriausias bendrasis SEGLA atsako dažnis padidėjo iki 57,7 % (95 % PI: 47,9; 67,0).

Visu klinikinio tyrimo laikotarpiu nė vienam pacientui neprireikė chirurginės intervencijos dėl SEGLA.

**7 lentelė.   EXIST-1 – SEGLA atsakas**

	Pirminė duomenų analizė <sup>3</sup>			Galutinė duomenų analizė <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebas N=39	p reikšmė	Votubia N=111
SEGLA atsako dažnis <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7 47,9, 67,0
95% PI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		
<b>Geriausias bendrasis SEGLA atsakas - (%)</b>				
Atsakas	34,6	0		57,7
Stabili ligos eiga	62,8	92,3		39,6
Progresavimas	0	7,7		0
Neįvertinami duomenys	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> remiantis nepriklausomo centralizuoto radiologijos centro įvertinimu.

<sup>2</sup> SEGLA atsakas buvo patvirtinamas atlikus kartotinius radiologinius tyrimus. Atsakas buvo apibrėžiamas taip: suminio SEGLA tūrio sumažėjimas  $\geq 50$  % lyginant su pradiniu įvertinimu, nenustatyta aiškaus netikslinių SEGLA būdingų pakitimų pablogėjimo, neatsirado naujų  $\geq 1$  cm dydžio ilgiausiame skersmenyje SEGLA ir nenustatyta naujos ar pablogėjusios hidrocefalijos.

<sup>3</sup> Pirminė dvigubai koduotu būdu atlikto tyrimo laikotarpio duomenų analizė.

<sup>4</sup> Galutinė duomenų analizė apima ir pacientų, kuriems placebo vartojimas buvo pakeistas į everolimuzą, duomenis; everolimuzo ekspozicijos trukmės mediana buvo 204,9 savaitės.

Panašus gydymo poveikis buvo nustatytas visuose vertintuose pacientų pogrupiuose (t.y., vartojusiems fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos, lyginant su fermentus indukuojančių vaistinių preparatų nuo epilepsijos nevartojusiais pacientais, taip pat analizuojant pagal lytį ir amžių) pirminės duomenų analizės metu.

Dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu SEGLA tūrio sumažėjimas nustatytas per pradinį 12 savaičių trukmės gydymą: 29,7 % (22 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 50$  % tūrio sumažėjimas, o 73,0 % (54 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 30$  % tūrio sumažėjimas. Šis tūrio sumažėjimas buvo stebimas ir po 24 savaičių, kai 41,9 % (31 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 50$  % SEGLA tūrio sumažėjimas, o 78,4 % (58 iš 74) pacientų nustatytas  $\geq 30$  % tūrio sumažėjimas.

Everolimuzo vartojusių tiriamųjų populiacijoje (N = 111), įskaitant tuos pacientus, kuriems placebo vartojimas buvo pakeistas į everolimuzą, auglio atsako rodikliai, pastebėti jau nuo 12-osios savaitės po everolimuzo vartojimo pradžios, išliko ir vėlesniais vertinimo laikotarpiais. Pacientų, kuriems nustatytas bent 50 % sumažėjęs SEGLA tūris, dalis buvo 45,9 % (45 iš 98) ir 62,1 % (41 iš 66) atitinkamai praėjus 96 savaitėms ir 192 savaitėms nuo gydymo everolimuzu pradžios. Panašiai ir pacientų, kuriems nustatytas bent 30 % sumažėjęs SEGLA tūris, dalis buvo 71,4 % (70 iš 98) ir 77,3 % (51 iš 66) praėjus 96 savaitėms ir 192 savaitėms nuo gydymo everolimuzu pradžios.

Pirmosios svarbiausiosios antrinės vertinamosios baigties, t.y., traukulių priepuolių dažnio pokyčio, analizės duomenys buvo neįtikinami; todėl nepaisant to, kad gauti teigiami kitų dviejų antrinių vertinamųjų baigčių (laiko iki SEGLA progresavimo ir odos pokyčių atsako dažnio) analizės rezultatai, formaliai negalima nustatyti statistinio patikimumo.

Nė vienoje tiriamojoje pacientų grupėje nebuvo pasiekta laiko iki SEGLA progresavimo (remiantis centralizuoto radiologijos centro įvertinimu) mediana. Ligos progresavimas stebėtas tik placebo vartojusių grupėje (15,4 %;  $p=0,0002$ ). Apskaičiuotasis būklės be ligos progresavimo dažnis po 6 mėnesių buvo 100 % Votubia vartojusių grupėje ir 85,7 % placebo grupėje. Ilgalaikio stebėjimo metu nustatyta, kad pacientams, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta everolimuzo, ir pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirta placebo, o vėliau gydymas pakeistas į everolimuzą, pasireiškė ilgalaikiai atsakai.

Pirminės duomenų analizės metu nustatyta, kad skiriant Votubia kliniškai reikšmingai pagerėjo odos pokyčių atsakas ( $p=0,0004$ ), o atsako dažnis buvo 41,7 % (95 % PI: 30,2; 53,9) Votubia vartojusių grupėje ir 10,5 % (95 % PI: 2,9; 24,8) placebo grupėje. Galutinės duomenų analizės metu, odos pokyčių atsako dažnis padidėjo iki 58,1 % (95 % PI: 48,1; 67,7).

### II fazės tyrimas SEGLA sergantiems pacientams

Buvo atliktas prospektyvinis, atviras, vienos grupės, II fazės tyrimas (CRAD001C2485 tyrimas), siekiant įvertinti Votubia saugumą ir veiksmingumą pacientams, kuriems yra SEGLA. Pacientus įtraukiant į tyrimą reikėjo radiologiniais tyrimais nustatyti nuoseklų SEGLA augimą.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SEGLA tūrio pokytis per pagrindinės 6 mėnesių trukmės gydymo fazės laikotarpį; šis pokytis buvo vertinamas nepriklausomo centralizuoto radiologijos centro. Baigus pagrindinę gydymo fazę, pacientai galėjo būti įtraukiami į tęstinę tyrimo fazę, kurios metu SEGLA tūris buvo vertinamas kas 6 mėnesius.

Iš viso, 28 pacientai buvo gydomi Votubia; jų amžiaus mediana buvo 11 metų (svyravo nuo 3 iki 34 metų), 61 % pacientų buvo vyriškos lyties, 86 % – baltaodžiai. Trylikai pacientų (46 %) buvo antrinė mažesnė SEGLA, įskaitant 12 pacientų, kuriems SEGLA buvo priešingame smegenų skilvelyje.

Po 6 mėnesių pirminės SEGLA tūris, lyginant su pradiniu tūriu, sumažėjo ( $p<0,001$  [žr. 8 lentelę]). Nė vienam pacientui neatsirado naujų navikų, neparyškėjo hidrocefalija ir nepadidėjo intrakraninis slėgis, taip pat nė vienam pacientui neprireikė atlikti chirurginės naviko šalinimo operacijos ar skirti kitokią SEGLA gydymą.



**8 lentelė. Pirminio SEGLA naviko tūrio pokytis laike**

SEGLA tūris (cm <sup>3</sup> )	Nepriklausomas centralizuotas vertinimas						
	Pradinis n=28	Po 6 mėn. n=27	Po 12 mėn. n=26	Po 24 mėn. n=24	Po 36 mėn. n=23	Po 48 mėn. n=24	Po 60 mėn. n=23
<b>Pirminis naviko tūris</b>							
Vidurkis (standartinis nuokrypis)	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)
Mediana	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Svyravimo intervalas	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
<b>Sumažėjimas lyginant su pradiniu</b>							
Vidurkis (standartinis nuokrypis)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediana		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Svyravimo intervalas		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,71	0,00 - 10,9 6	-0,74 - 9,8 4
<b>Procentinis sumažėjimas lyginant su pradiniu, n (%)</b>							
≥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)
Nepakito		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Padidėjo		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Pirminės analizės tvirtumas ir pastovumas buvo patvirtinti šiais duomenimis:

- vietinio tyrėjo pirminės SEGLA tūrio pokyčio vertinimu ( $p < 0,001$ ): sumažėjimas  $\geq 30$  % ir  $\geq 50$  % nustatytas, atitinkamai, 75,0 % ir 39,3 % pacientų;
- bendrojo SEGLA tūrio pokytis nepriklausomu centralizuotu vertinimu ( $p < 0,001$ ) arba vietinio tyrėjo vertinimu ( $p < 0,001$ ).

Vienam pacientui nustatytas iš anksto pasirinktas sėkmingo gydymo kriterijus ( $> 75$  % sumažėjęs SEGLA tūris), todėl jam laikinai buvo nutrauktas tiriamojo preparato skyrimas; tačiau įvertinus 4,5 mėnesių duomenis, vėl nustatytas SEGLA augimas, todėl preparato skyrimas buvo atnaujintas.

Ilgalaikio stebėjimo iki 67,8 mėnesių trukmės medianos (svyravo nuo 4,7 iki 83,2 mėnesių) duomenys rodo išliekantį veiksmingumą.

### Kiti tyrimai

Stomatitas yra dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija pacientams, vartojantiems Votubia (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Po vaistinio preparato patekimo į rinką, atlikus vienos grupės tyrimą moterims po menopauzės, kurioms buvo nustatytas išplitęs krūties vėžys (n=92), buvo skirtas lokalus gydymas deksametazono 0,5 mg/5 ml nealkoholiniu geriamuoju tirpalu, kuris buvo vartojamas kaip burnos skalavimo priemonė (4 kartus per parą pirmąsias 8 gydymo savaites) pacientėms, kurioms pradėtas gydymas Afinitor (everolimuzu, 10 mg per parą) ir eksemestanu (25 mg per parą), siekiant sumažinti stomatito paplitimą ir sunkumą. Gauti pranešimai apie  $\geq 2$ -ojo sunkumo laipsnio stomatito atvejus po 8 savaitių, kurių buvo 2,4 % (n=2/85 įvertintos pacientės), t.y. mažiau atvejų, nei pranešta anksčiau. 1-ojo sunkumo laipsnio stomatito atvejų buvo 18,8 % (n=16/85), tačiau apie 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio stomatitą pranešimų negauta. Bendras šio tyrimo saugumo pobūdis atitiko nustatytus everolimuzui onkologinius ir tuberozinės sklerozės kompleksų (angl. *tuberin-sclerosis complexes*) (TSC) parametrus, išskyrus šiek tiek padidėjusį burnos kandidozės dažnį, kuris pasireiškė 2,2 % pacienčių (n=2/92).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Votubia tyrimų su visais vaikų, kuriems yra angiomiolipoma, populiacijos pogrūpiams duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Registruotojas yra parengęs pediatriinių tyrimų planus Votubia vartojantiems pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparių priepuolių. Ši vaistinio preparato charakteristikų santrauka buvo atnaujinta, įtraukiant vaikų, vartojusių Votubia, klinikinių tyrimų rezultatus (žr. 5.2 skyrių).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Pacientams, kuriems yra progresavęs solidinis navikas, laiko, po kurio atsiranda didžiausia everolimuzo koncentracija ( $C_{max}$ ), kai nevalgius arba užvalgius lengvų užkandžių be riebalų vartojama 5 mg ar 10 mg paros dozė, mediana yra 1 valanda.  $C_{max}$ , vartojant 5–10 mg dozę, yra proporcinga dozei. Everolimuzas yra PgP substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius.

### Maisto poveikis

Sveikiems žmonėms labai riebus maistas sistemine Votubia 10 mg tablečių dozės ekspoziciją (vertinta pagal AUC) sumažino 22 %, didžiausią koncentraciją kraujyje  $C_{max}$  54 %. Riebokas maistas AUC sumažino 32 %,  $C_{max}$  42 %.

Sveikiems žmonėms, vartojantiems vieną 9 mg (3 x 3 mg) Votubia disperguojamųjų tablečių suspensijos būdu dozę, labai riebus maistas sumažino AUC rodiklį 11,7 % ir didžiausią koncentraciją kraujyje  $C_{max}$  59,8 %. Riebokas maistas AUC sumažino 29,5 %,  $C_{max}$  50,2 %.

Vis dėlto maistas aiškaus poveikio poabsorbcinės fazės koncentracijos ir laiko parametrų, vertintiems 24 valandas po dozės vartojimo skiriant abi farmacinės formas, neturėjo.

### Santykini biologinis prieinamumas ir biologinis ekvivalentiškumas

Santykinio biologinio prieinamumo tyrimo metu nustatyta, kad paskyrus 5 x 1 mg everolimuzo tabletes vandeninės suspensijos būdu  $AUC_{0-inf}$  rodiklis buvo ekvivalentiškas pastarajam rodikliui, nustatytam paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes, o paskyrus 5 x 1 mg everolimuzo tabletes suspensijos būdu  $C_{max}$  rodiklis buvo lygus 72 % pastarojo rodiklio, nustatyto paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes.

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimo metu nustatyta, kad paskyrus 5 mg disperguojamąją tabletę vandeninės suspensijos būdu  $AUC_{0-inf}$  rodiklis buvo ekvivalentiškas pastarajam rodikliui, nustatytam paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes, o paskyrus 5 mg disperguojamąją tabletę suspensijos būdu  $C_{max}$  rodiklis buvo lygus 64 % pastarojo rodiklio, nustatyto paskyrus 5 x 1 mg nesuirusias everolimuzo tabletes.

### Pasiskirstymas

Everolimuzo kiekio kraujyje ir plazmoje santykis, kuris priklauso nuo koncentracijos 5-5 000 ng/ml ribose, yra nuo 17 % iki 73 %. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems buvo skiriama 10 mg Votubia dozė per parą, plazmoje nustatoma maždaug 20 % visame kraujyje esančio everolimuzo kiekio. Sveikų žmonių bei ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, plazmoje su baltymais susijungia maždaug 74 % preparato. Pacientams, kuriems buvo progresavęs solidinis tumoras, tariamasis centrinės terpės  $V_d$  buvo 191 l, o tariamasis periferinės terpės – 517 l.

Ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta:

- greita everolimuzo absorbcija į smegenis yra lydima lėto ištekėjimo;
- radioaktyvūs everolimuzo metabolitai[ $^3H$ ] praeina nereikšmingai per kraujo-smegenų barjerą;
- nuo dozės priklausomas everolimuzo skverbimasis į smegenis, kuris atitinka ištekėjimo siurblio prisotinimo smegenų kapiliarų endotelio ląstelėse hipotezę;
- kartu vartojant PgP inhibitorių, ciklosporiną pagerinamas everolimuzo patekimas į smegenų žievę, kuris atitinka PgP slopinimą kraujo-smegenų barjere.

Nėra klinikinių tyrimų duomenų apie everolimuzo pasiskirstymą žmogaus smegenyse. Ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis metu nustatyta, kad everolimuzo patenka į smegenis skiriant ir į veną ir geriamąją formą.

### Biotransformacija

Everolimuzas yra CYP3A4 ir PgP substratas. Preparato išgėrus, everolimuzas yra svarbiausias žmogaus kraujyje cirkuliuojantis komponentas. Žmogaus kraujyje nustatyti šeši svarbiausi everolimuzo metabolitai, įskaitant tris monohidroksilintus metabolitus, du hidrolizintus atviro žiedo darinius bei everolimuzo fosfatidilcholino konjugatą. Šių metabolitų rasta ir gyvūnuose, su kuriais buvo atliekami toksinio poveikio tyrimai, be to, nustatyta, kad jie yra maždaug 100 kartų mažiau aktyvūs už patį everolimuzą, todėl laikoma, kad everolimuzas sukelia didžiąją dalį bendrojo farmakologinio poveikio.

### Eliminacija

10 mg paros dozę vartojusių pacientų, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas, vidutinis everolimuzo CL/F rodiklis buvo 24,5 l/val. Vidutinis everolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30 valandų.

Specifinių ekskrecijos tyrimų su vėžiu sergančiais pacientais neatlikta, tačiau turima tyrimų su ligo-niais, kuriems persodinti organai, duomenų. Po vienkartinės radioaktyviais atomais pažymėto everolimuzo dozės pavartojimo kartu su ciklosporinu, 80 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis, 5 % su šlapimu. Pradinės medžiagos šlapime ar išmatose nerasta.

### Farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai

Everolimuzo pavartojus pacientams, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas,  $AUC_{0-\tau}$  nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo priklausomas nuo dozės, jei vartota 5-10 mg paros dozė. Pusiausvyrinė apykaita nusistovėjo per 2 savaites.  $C_{max}$  yra proporcingas dozei, jei vartojama 5 mg ir 10 mg dozė.  $t_{max}$  buvo 1-2 valandos po dozės išgėrimo. Nustatyta reikšminga koreliacija tarp  $AUC_{0-\tau}$  ir mažiausios koncentracijos, kai apykaita pusiausvyrinė, prieš dozės pavartojimą.

## Ypatingos pacientų grupės

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Votubia saugumas, toleravimas ir farmakokinetinės savybės buvo ištirti atlikus du vienkartinės per burną vartojamos Votubia tablečių dozės tyrimus, kai juose dalyvavo 8 ir 34 suaugusieji asmenys, kuriems buvo sutrikusi kepenų funkcija, ir duomenys palyginti su asmenų, kurių kepenų funkcija buvo normali, rodikliais.

Pirmojo tyrimo duomenimis, 8 asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh), vidutinis everolimuzo AUC rodiklis buvo du kartus didesnis nei šis rodiklis 8 asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Antrojo tyrimo, kuriame dalyvavo 34 asmenys su skirtingo sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, duomenimis nustatyta, kad lyginant su sveikų tiriamųjų rodikliais, asmenų, kuriems buvo nesunkus (Child-Pugh A klasės), vidutinio sunkumo (Child-Pugh B klasės) ir sunkus (Child-Pugh C klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato ekspozicija (t. y.,  $AUC_{0-inf}$  rodiklis) padidėjo, atitinkamai, 1,6 karto, 3,3 karto ir 3,6 karto.

Kartotinių dozių farmakokinetikos modelis asmenims, kurių funkcija sutrikusi, pagrindžia dozavimo rekomendacijas pagal jiems nustatytą Child-Pugh klasę.

Remiantis šių dviejų tyrimų rezultatais, nustatyta, kad pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Inkštų funkcijos sutrikimas

Atlikus populiacinę 170 pacientų, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas, farmakokinetinių parametrų analizę, reikšmingos kreatinino klirenso (25–178 ml/min.) įtakos everolimuzo CL/F nenustatyta. Potransplantacinis inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 11–107 ml/min.) everolimuzo farmakokinetikos pacientų, kuriems persodintas organas, organizme nekeitė.

### Vaikų populiacija

Pacientams, kuriems yra SEGLA, everolimuzo  $C_{min}$  rodiklis buvo maždaug proporcingas skirtingai dozei, vartojant dozes nuo 1,35 mg/m<sup>2</sup> iki 14,4 mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto.

Pacientams, kuriems yra SEGLA, geometrinio  $C_{min}$  rodiklio vidurkio, perskaičiuoto pagal mg/m<sup>2</sup> kūno paviršiaus ploto dozę, reikšmės <10 metų ir 10-18 metų amžiaus pacientams buvo mažesnės atitinkamai 54 % ir 40 %, palyginus su šio rodiklio reikšmėmis suaugusiems pacientams (>18 metų); tai rodo, kad jaunesniems pacientams everolimuzo klirensas buvo didesnis. Remiantis ribotais jaunesnių nei 3 metų amžiaus pacientų (n = 13) duomenimis nustatyta, kad KPP – perskaičiuotas klirensas yra apie du kartus didesnis pacientams, kurių mažas KPP (KPP nuo 0,556 m<sup>2</sup>), negu suaugusiųjų žmonių. Todėl manoma, kad nusistovėjusi pusiausvyrinė apykaita gali būti pasiekta anksčiau jaunesniems nei 3 metų amžiaus pacientams (žr. dozavimo rekomendacijas 4.2 skyrių).

Everolimuzo farmakokinetika netirta pacientams, jaunesniems kaip 1 metų amžiaus. Gauta pranešimų, kad vis dėlto CYP3A4 aktyvumas, kuris galėtų turėti įtakos šios populiacijos pacientų klirensui nuo gimimo yra sumažėjęs ir didėja pirmaisiais gyvenimo metais.

Populiacijos farmakokinetikos analizė, įskaitant 111 pacientų, kuriems yra SEGLA ir kurių amžius svyravo nuo 1,0 iki 27,4 metų (įskaitant 18 pacientų nuo 1 iki mažiau nei 3 metų amžiaus, sergančių BSA nuo 0,42 m<sup>2</sup> iki 0,74 m<sup>2</sup>) parodė, kad normalizuotas BSA klirensas yra apskritai didesnis jaunesniems pacientams. Populiacijos farmakokinetikos modelio vaizdavimas parodė, kad 7 mg/m<sup>2</sup> pradinė dozė būtų būtina norint pasiekti  $C_{min}$  rodiklį intervale nuo 5 iki 15 ng/ml pacientams, jaunesniems nei 3 metų amžiaus. Todėl didesnė pradinė dozė nei 7 mg/m<sup>2</sup>, rekomenduojama pacientams, nuo 1 iki mažiau nei 3 metų amžiaus, kuriems yra SEGLA (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparių priepuolių bei kurie vartoja Votubia disperguojamųjų tablečių, pastebėta mažesnė pagal dozę (matuojant mg/m<sup>2</sup>) normalizuoto C<sub>min</sub> rodiklio reikšmės tendencija jaunesnių pacientų tarpe. Pagal dozę (matuojant mg/m<sup>2</sup>) normalizuoto C<sub>min</sub> rodiklio reikšmių mediana buvo mažesnė jaunesnio amžiaus pacientų pogrupiuose, o tai rodo, kad everolimuzo klirensas (normalizuotas pagal KPP) jaunesniems pacientams buvo didesnis.

Votubia koncentracija buvo tiriama 9 pacientams nuo 1 iki <2 metų, kuriems buvo TSK ir gydymui atsparių priepuolių. Skiriant 6 mg/m<sup>2</sup> dozes (dozių absoliučių verčių diapazonas 1-5 mg), gautos minimalios koncentracijos nuo 2 ng/ml iki 10 ng/ml (mediana 5 ng/ml; iš viso >50 matavimų). Duomenų apie jaunesnius nei 1 metų pacientus, kuriems yra su TSK susijusių priepuolių, nėra.

#### Senyvi pacientai

Ištirus vėžiu sergančių pacientų populiacinius farmakokinetinius parametrus, reikšmingos amžiaus (27–85 metų) įtakos geriamojo everolimuzo klirensui nenustatyta.

#### Etninės grupės

Geriamojo preparato klirensas (CL/F) japonų ir baltaodžių vėžiu sirgusių pacientų, kurių kepenų funkcija buvo panaši, organizme buvo panašus. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, geriamojo preparato klirensas (CL/F) juodaodžių pacientų, kuriems persodintas organas, organizme yra vidutiniškai 20 % didesnis.

#### Ryšys tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Pacientams, kuriems yra TSK ir gydymui atsparių priepuolių, remiantis pagrindinės CRAD001M2304 tyrimo fazės vertinimais, atlikta priepuolių atsako tikimybės ir pagal laiką normalizuoto (LN)-C<sub>min</sub> rodiklio sąlyginės logistinės regresijos analizė, statifikuojant pagal amžiaus pogrupius, parodė, kad 2 kartus didesnis LN-C<sub>min</sub> rodiklis buvo susijęs su 2,172 karto padidėjusiu (95 % PI: 1,339, 3,524) priepuolių atsako šansu, kai stebėtos LN-C<sub>min</sub> rodiklio ribos buvo nuo 0,97 ng/ml iki 16,40 ng/ml. Pradinis priepuolių dažnis buvo reikšmingas priepuolių atsako veiksnys (šansų santykis 0,978 [95 % PI: 0,959, 0,998]). Šis rezultatas atitiko linijinės regresijos modelio, skirto prognozuoti pagrindinės tyrimo fazės palaikomojo gydymo laikotarpiu absoliutaus priepuolių dažnio logaritmą, rezultatus, kurie rodo, kad nustačius 2 kartus didesnę LN-C<sub>min</sub> rodiklį pastebėtas statistiškai reikšmingas absoliutaus priepuolių dažnio sumažėjimas 28 % (95 % PI: 12 %, 42 %). Tiek pradinis priepuolių dažnis, tiek LN-C<sub>min</sub> rodiklis buvo reikšmingi veiksniai ( $\alpha = 0,05$ ), linijinės regresijos modelio metu prognozuojantys absoliutų priepuolių dažnį.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Neklinikinių tyrimų metu everolimuzo saugumo savybės vertintos su pelėmis, žiurkėmis, nedidelėmis kiaulėmis, beždžionėmis ir triušiais. Svarbiausi pažeidžiami organai kelioms rūšims buvo patinų ir patelių reprodukcinė sistema (atsirado sėklidžių kanalėlių degeneracija, sumažėjo spermos kiekis antisėklidžiuose ir atsirado gimdos atrofija), žiurkėms ir pelėms – plaučiai (padaugėjo alveolinių makrofagų), beždžionėms ir nedidelėms kiaulėms – kasa (beždžionėms nustatyta egzokrininių ląstelių degranuliacija ir kasos salelių ląstelių degeneracija, o nedidelėms kiaulėms pasireiškė egzokrininių ląstelių vakuolizacija), tik žiurkėms – akys (atsirado lęšiuko priekinės jungiamosios linijos nepermatumas). Buvo nedidelių inkstų pokyčių žiurkėms (su amžiumi susijusio lipofuscino atsiradimo kanalėlių epitelėje sustiprėjimas, hidronefrozės atsiradimo padažnėjimas) ir pelėms (gretutinio sutrikimo paūmėjimas). Toksinio poveikio požymių beždžionių ar nedidelių kiaulių inkstams nebuvo.

Gauta duomenų, kad everolimuzas sukelia spontanišią gretutinės ligos (lėtinio miokardito žiurkėms, *Koksaki* viruso infekcijos plazmoje ir širdyje beždžionėms, kokcidijų infestacijos nedidelių kiaulių virškinimo trakte, odos pažeidimo pelėms ir beždžionėms) paūmėjimą. Tokių pokyčių paprastai atsiradavo, kai sisteminės ekspozicijos ribos buvo terapinės arba didesnės, išskyrus poveikį žiurkėms, kai paūmėjimai pasireiškė, jei ekspozicija būdavo mažesnė už terapinę (dėl didelio pasiskirstymo audienuose).

Poveikio patinų vaisingumui tyrimų su žiurkėmis metu 0,5 mg/kg kūno svorio ir didesnė dozė sutrikdė sėklidžių morfologiją, 5 mg/kg kūno svorio dozė sumažino spermatozoidų judrumą, kiekį bei testosterono koncentraciją plazmoje; tokia dozė atitinka terapinės ekspozicijos ribas ir mažina vyrų vaisingumą. Gauta duomenų, kad toks poveikis yra laikinas.

Su gyvūnais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, poveikio patelių vaisingumui nenustatyta. Tačiau žiurkių patelėms skiriant  $\geq 0,1$  mg/kg kūno svorio geriamojo everolimuzo dozes (kurios sudaro maždaug 4 % AUC<sub>0-24h</sub> rodiklio, susidarancio 10 mg paros dozę vartojantiems pacientams), padaugėjo žūčių iki implantacijos.

Everolimuzas prasiskverbė per placentą ir sukėlė toksinį poveikį vaisiui. Žiurkių embrionui ir vaisiui everolimuzas sukeldavo toksinį poveikį, kai ekspozicija būdavo mažesnė nei terapinė: padažnėjo gaišimo bei sumažėjo vaisiaus svoris. Vartojant 0,3 mg/kg kūno svorio ir 0,9 mg/kg kūno svorio dozę, padidėjo griaučių variacijų bei sklaidos defektų, pvz., krūtinkaulio nesuaugimo, dažnumas. Triušiams embriotoksinis poveikis pasireiškė vėlyvosios rezorbcijos padažnėjimu.

Toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimų metu nustatytas sisteminis toksinis poveikis, kuris pasireiškė kaip sumažėję kūno svorio prieaugis ir maisto vartojimas bei sulėtėjęs tam tikrų išsivystymo etapų pasiekimas; nutraukus preparato vartojimą toks poveikis buvo visiškai arba iš dalies grįžtamas. Nustatyta, kad reikšmingų polinkio nepageidaujama everolimuzo poveikiui gyvūnų jaunikliams, lyginant su suaugusiais gyvūnais, skirtumų nėra, galimai išskyrus tik žiurkėms būdingą poveikį lęšiukui (kai jaunesni gyvūnai buvo labiau jautrūs nei suaugusieji). Toksinio poveikio beždžionių jaunikliams tyrimas jokio reikšmingo toksinio preparato poveikio neparodė.

Genotoksinio poveikio tyrimai, kurių metu analizuotos svarbiausios vertinamosios genotoksiškumo baigtys, klastogeninio ar mutageninio poveikio neparodė. Iki 2 metų vartotas everolimuzas nesukėlė jokio onkogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms, net vartojant didžiausią dozę (jos santykis su klinicine ekspozicija atitinkamai 4,3 ir 0,2 karto).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Butilhidroksitoluenas (E321)  
Magnio stearatas  
Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė  
Krospovidonas, A tipo  
Manitolis  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės

2 metai

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės

3 metai

### Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės

3 metai

### Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės

3 metai

Irodyta, kad paruošta naudoti suspensija išlieka stabili 30 minučių naudojant geriamąjį švirkštą arba 60 minučių naudojant nedidelę stiklinę. Paruošta suspensija turi būti suvartota nedelsiant. Nesuvartotą per 30 minučių nuo paruošimo naudojant geriamąjį švirkštą arba per 60 minučių naudojant nedidelę stiklinę, suspensiją reikia išmesti ir paruošti naują suspensiją (žr. 6.3 skyrių)

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio/poliamido/aliuminio/PVC perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 x 1 disperguojamųjų tablečių.

### Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės

Pakuotėje yra 30 x 1 disperguojamųjų tablečių.

### Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės

Pakuotėje yra 10 x 1, 30 x 1 arba 100 x 1 disperguojamųjų tablečių.

### Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės

Pakuotėje yra 30 x 1 arba 100 x 1 disperguojamųjų tablečių.

### Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės

Pakuotėje yra 30 x 1 arba 100 x 1 disperguojamųjų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

### Vartojimo ir paruošimo instrukcija

#### Geriamojo švirkšto naudojimas

Paskirta *Votubia* disperguojamųjų tablečių dozė turi būti įdėta į 10 ml tūrio geriamąjį švirkštą, kuris sužymėtas 1 ml padalomis. Visa *Votubia* disperguojamųjų tablečių 10 mg dozė, vartojant daugiausiai 5 disperguojamąsias tabletes, neturi perpildyti švirkšto. Jei reikia didesnės dozės arba daugiau tablečių, turi būti paruoštas kitas švirkštas. Disperguojamosios tabletės neturi būti laužomos ar smulkintos. Į švirkštą turite įtraukti maždaug 5 ml vandens ir 4 ml oro. Užpildytas švirkštas turi būti įdėtas į talpyklę (aukštin nukreipta viršūne) 3 minutėms, kol *Votubia* disperguojamosios tabletės pavirs suspensija. Prieš pat vartojimą švirkštas turi būti švelniai vartomas 5 kartus. Suvartoję paruoštą suspensiją, į tą patį švirkštą turite įtraukti maždaug 5 ml vandens ir 4 ml oro, po to pasukiokite jo turinį, kad ištirptų likusios dalelės. Visas švirkšto turinys turi būti suvartotas.

### Nedidelės stiklinės naudojimas

Paskirta Votubia disperguojamųjų tablečių dozė turi būti įdėta į nedidelę stiklinę (daugiausia 100 ml tūrio), kurioje turi būti maždaug 25 ml vandens. Visa Votubia disperguojamųjų tablečių 10 mg dozė, vartojant daugiausiai 5 disperguojamąsias tabletes, neturi perpildyti stiklinės. Jei reikia didesnės dozės arba daugiau tablečių, turi būti paruošta kita stiklinė. Disperguojamosios tabletės neturi būti laužomos ar smulkinamos. Turite palaukti 3 minutes, kol susidarys suspensija. Stiklinės turinys turi būti švelniai pamaišytas šaukštu ir nedelsiant išgertas. Po paruoštos suspensijos suvartojimo, į stiklinę įpilkite 25 ml vandens ir pamaišykite tuo pačiu šaukštu, kad ištirptų likusios dalelės. Visas stiklinės turinys turi būti suvartotas.

Išsamios ir iliustruotos vartojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelio pabaigoje poskyryje „Vartojimo nurodymai“.

### Svarbi informacija slaugytojams

Everolimuzo absorbcijos mastas pro odą ar gleivines nežinomas. Todėl pacientų slaugytojams patariama vengti kontakto su vaistinio preparato suspensija. Rankos turi būti plaunamos prieš pradėdant ruošti suspensiją ir ją paruošus.

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

### Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės

EU/1/11/710/016

### Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės

EU/1/11/710/009-011

### Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės

EU/1/11/710/012-013

### Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės

EU/1/11/710/014-015



## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2011 m. rugsėjo 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. liepos 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 2,5 mg tabletės  
*everolimusum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg everolimuzo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

10 x 1 tablečių  
30 x 1 tablečių  
100 x 1 tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 2,5 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 2,5 mg tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 5 mg tabletės  
*everolimusum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

30 x 1 tablečių  
100 x 1 tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 5 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 5 mg tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 10 mg tabletės  
*everolimusum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg everolimuzo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

10 x 1 tablečių  
30 x 1 tablečių  
100 x 1 tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 10 mg tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 10 mg tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg everolimuzo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Disperguojamoji tabletė

30 x 1 disperguojamųjų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą tabletes reikia disperguoti vandenyje.

Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/710/016                      30 x 1 disperguojamųjų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės, [disp. tab.] patvirtintas trumpas pavadinimas, jei bus reikalingas dėl techninių priežasčių.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 2 mg everolimuzo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Disperguojamoji tabletė

10 x 1 disperguojamųjų tablečių  
30 x 1 disperguojamųjų tablečių  
100 x 1 disperguojamųjų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Prieš vartojimą tabletes reikia disperguoti vandenyje.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės, [disp. tab.] patvirtintas trumpas pavadinimas, jei bus reikalingas dėl techninių priežasčių.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 3 mg everolimuzo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamoji tabletė

30 x 1 disperguojamųjų tablečių  
100 x 1 disperguojamųjų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Prieš vartojimą tabletes reikia disperguoti vandenyje.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/710/012	30 x 1 disperguojamųjų tablečių
EU/1/11/710/013	100 x 1 disperguojamųjų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės, [disp. tab.] patvirtintas trumpas pavadinimas, jei bus reikalingas dėl techninių priežasčių.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### KARTONO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamoji tabletė

30 x 1 disperguojamųjų tablečių  
100 x 1 disperguojamųjų tablečių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Prieš vartojimą tabletes reikia disperguoti vandenyje.  
Vartoti per burną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/11/710/014	30 x 1 disperguojamųjų tablečių
EU/1/11/710/015	100 x 1 disperguojamųjų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės, [disp. tab.] patvirtintas trumpas pavadinimas, jei bus reikalingas dėl techninių priežasčių.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės  
*everolimusum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Novartis Europharm Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

**Votubia 2,5 mg tabletės**  
**Votubia 5 mg tabletės**  
**Votubia 10 mg tabletės**  
everolimuzas (*everolimusum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra **Votubia** ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant **Votubia**
3. Kaip vartoti **Votubia**
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti **Votubia**
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra **Votubia** ir kam jis vartojamas

**Votubia** yra vaistas nuo naviko. Jis gali slopinti tam tikras organizmo ląsteles ir neleisti joms augti. Vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos everolimuzo, kuris gali mažinti inkstų angiomiolipoma vadinamo inkstų auglio ir subependimine gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGLA) vadinamo galvos smegenų naviko dydį. Šių navikų susidarymą sukelia genetinė liga, vadinama tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK).

**Votubia** tabletės vartojamos:

- suaugusiesiems, kuriems yra su TSK susijusi inkstų angiomiolipoma, gydyti, kai pacientų nereikia nedelsiant operuoti;
- suaugusiesiems ir vaikams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA ir kuriems negalima atlikti operacijos, gydyti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant **Votubia**

Jeigu Jums skiriamas gydymas dėl su TSK susijusios inkstų angiomiolipomos, **Votubia** Jums paskirs tik tas gydytojas, kuris turi TSK sergančių pacientų gydymo patirties.

Jeigu Jums skiriamas gydymas dėl su TSK susijusios SEGLA, **Votubia** paskirs vartoti tik tas gydytojas, kuris turi SEGLA sergančių pacientų gydymo patirties ir kuris gali atlikti kraujo tyrimus, kurių metu nustatys **Votubia** kiekį Jūsų kraujyje.

Atidžiai vykdykite gydytojo nurodymus. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateiktos informacijos. Jei turite bet kokių klausimų apie **Votubia** arba nežinote, kodėl Jums jo skyrė vartoti, kreipkitės į gydytoją.

## **Votubia vartoti negalima**

- **jeigu yra alergija** everolimuzui, panašioms medžiagoms (tokioms kaip sirolimuzas bei temsirolimuzas) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu Jums anksčiau yra buvę alerginių reakcijų, pasitarkite su gydytoju.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Votubia:

- jei yra bet kokių problemų su kepenimis arba jei kada nors sirgote bet kokia liga, galėjusia pakenkti Jūsų kepenims. Tokiu atveju gydytojui gali tekti Jums skirti vartoti kitokią Votubia dozę arba kuriam laikui ar visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistu;
- jei sergate cukriniu diabetu (yra didelis cukraus kiekis kraujyje). Votubia gali didinti cukraus kiekį kraujyje ir bloginti cukrinio diabeto eigą. Dėl to Jums gali prireikti skirti gydymą insulinu ir (arba) geriamaisiais vaistais nuo diabeto. Jeigu Jums pasireiškia pernelyg didelis troškulys arba padažnęjęs šlapinimasis, apie tai pasakykite gydytojui;
- jei Votubia vartojimo metu turite skiepytis, kadangi skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Vaisto skiriant SEGLA sergantiems vaikams, svarbu su gydytoju aptarti rekomenduojamą skiepijimo planą prieš pradėdami vartoti Votubia;
- jeigu Jūsų cholesterolio kiekis yra aukštas. Votubia gali padidinti cholesterolio ir (arba) kitokių kraujo riebalų kiekį;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta sudėtinga chirurginė operacija arba po operacijos turite neužgijusių žaizdų, Votubia gali padidinti žaizdų gijimo sutrikimų pavojų;
- jeigu Jums yra infekcija. Jums gali reikti būtinai išgydyti injekciją, prieš vartojant Votubia.
- jei Jūs esate sirgę hepatitu B, kadangi gydymo Votubia metu ši liga gali atsinaujinti (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu Jums buvo ar bus skirta spindulinė terapija.

Votubia taip pat gali:

- sukelti žaizdas burnos ertmėje (burnos ertmės gleivinės išopėjimą);
- susilpninti Jūsų imuninę sistemą; todėl vartojant Votubia Jums gali padidėti pavojus susirgti infekcine liga; jeigu karščiuojate ar pasireiškia kitokių infekcijos požymių, pasikonsultuokite su gydytoju. Kai kurios infekcijos gali būti sunkios ir gali turėti mirtinų pasekmių suaugusiems ir vaikams;
- paveikti Jūsų inkstų funkciją. Todėl gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją tol, kol vartosite Votubia;
- sukelti dusulį, kosulį ir karščiavimą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- sukelti spindulinės terapijos gydymo komplikacijas. Sunkios spindulinės terapijos komplikacijos (tokios kaip dusulys, pykinimas, viduriavimas, odos ir burnos išėrimas, dantenų ir gerklės skausmas), įskaitant mirtinus atvejus, buvo pastebėtos kai kuriems pacientams, kurie vartojo everolimuzo tuo pačiu metu kaip ir spindulinę terapiją, arba kurie trumpai vartojo everolimuzo po spindulinės terapijos. Be to, gauta pranešimų apie vadinamą radiacijos sugrįžimo sindromą (apimančią odos paraudimą ar plaučių uždegimą ankstesnės spindulinės terapijos vietoje) pacientams, kuriems anksčiau buvo taikomas spindulinis gydymas. Jeigu artimiausiu metu Jums bus skirta spindulinė terapija arba anksčiau Jums buvo taikomas spindulinis gydymas, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu Jums pasireikštų šių požymių, **nedelsdami pasakykite savo gydytojui.**

Prieš pradėdami gydyti ir vėliau periodiškai gydymo metu bus tiriamas Jūsų kraujas. Bus tikrinamas kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių (trombocitų)) kiekis, kad būtų galima nustatyti, ar Votubia nesukelia nepageidaujamo poveikio šioms ląstelėms. Be to, bus atliekami kraujo tyrimai, kad būtų patikrinta Jūsų inkstų funkcija (kreatinino, kraujo karbamido azoto arba baltymo šlapime kiekiai), kepenų funkcija (transaminazių aktyvumas), cukraus bei lipidų kiekis kraujyje, kadangi šiuos rodiklius Votubia taip pat gali paveikti.

Jeigu Votubia Jums skiriamas gydyti su TSK susijusiai SEGLA, kraujo tyrimus būtina reguliariai atlikti ir tam, kad būtų nustatytas Jūsų kraujyje esantis Votubia kiekis, kadangi šie duomenys padės gydytojui nuspręsti, kokią Votubia dozę Jums reikia vartoti.

### **Vaikams ir paaugliams**

Votubia galima vartoti vaikams ir suaugusiesiems, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA.

Votubia negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra TSK ir inkstų angiomiolipoma bei kuriems nėra nustatyta SEGLA, kadangi tokiems pacientams vartojimas nebuvo tirtas.

### **Kiti vaistai ir Votubia**

Votubia gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Jei Votubia vartojimo laikotarpiu vartojate kitų vaistų, gydytojui gali reikėti keisti Votubia ar kitų vaistų dozę.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Medžiagos, galinčios padidinti Votubia šalutinio poveikio atsiradimo pavojų:

- ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas ar flukonazolas ar kitokie priešgrybeliniai vaistai, kuriais gydoma grybelių infekcinė liga;
- klaritromicinas, telitromicinas ar eritromicinas (antibiotikai, kuriais gydoma bakterinė infekcinė liga);
- ritonaviras ir kiti vaistai, kuriais gydoma ŽIV infekcija ar AIDS;
- verapamilis arba diltiazemas (jais gydomi širdies sutrikimai bei mažinamas didelis kraujospūdis);
- dronedaronas (vaistas nuo širdies ritmo sutrikimo);
- ciklosporinas (apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo organizme vartojamas vaistas);
- imatinibas (vartojamas nenormalių ląstelių augimo slopinimui).
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (pvz. ramiprilis) vartojami aukšto kraujospūdžio ir kitų širdies ligų gydymui.
- kanabidiolis (vienas iš vartojimo indikacijų – traukulių gydymas).

Medžiagos, galinčios sumažinti Votubia veiksmingumą:

- rifampicinas (juo gydoma tuberkuliozė (TBC));
- efavirenas ar nevirapinas, kuriais gydoma ŽIV infekcija ar AIDS;
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) žoliniai preparatai, kuriais gydoma depresija bei kitokia būklė;
- deksametazonas (kortikosteroidas, kuriuo gydomos labai įvairios ligos, įskaitant uždegimines ligas ir imuninės sistemos sutrikimus);
- fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis ir kitokie antiepilepsiniai vaistai, kuriais nutraukiami traukuliai ar priepuoliai.

Visų anksčiau išvardytų vaistų gydymo Votubia laikotarpiu vartoti nerekomenduojama. Jei vartojate bet kurio iš jų, gydytojas gali jį pakeisti į kitokį vaistą arba pakoreguoti Votubia dozę.

Jeigu vartojate vaisto nuo traukulių, keičiant šio vaisto dozę (ją didinant ar mažinant) gali reikėti keisti ir Votubia dozę. Tai nuspręs Jūsų gydytojas. Jeigu keičiama Jūsų vartojamo vaisto nuo traukulių dozė, pasakykite apie tai gydytojui.

### **Votubia vartojimas su maistu ir gėrimais**

Nevartokite greipfrutų ir greipfrutų sulčių, kol geriate Votubia. Tai gali padidinti Votubia kiekį kraujyje, galimai iki žalingo lygio.

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

### Nėštumas

Votubia gali pakenkti negimusiam kūdikiui ir nėštumo metu vartoti nerekomenduojama. Jei esate ar manote, kad esate nėščia, pasakykite gydytojui.

Pastoti galinčios moterys gydymo metu ir dar iki 8 savaičių nuo vaisto vartojimo pabaigos privalo naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei, nepaisant šių priemonių, manote, kad galėjote pastoti, pasitarkite su gydytoju **prieš** gerdama kitą Votubia dozę.

### Žindymo laikotarpis

Votubia gali pakenkti krūtimi maitinančiam kūdikiui. Gydymo laikotarpiu žindyti negalima ir 2 savaites po paskutinės Votubia dozės pavartojimo. Jei žindote, pasakykite gydytojui.

### Vaisingumas

Votubia gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Pasitarkite su gydytoju, jeigu planuojate susilaukti vaikų.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei jaučiatės neįprastai pavargęs (nuovargis yra dažnas šalutinis poveikis), vairuokite ar valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

## **Votubia sudėtyje yra laktozės**

Votubia sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti Votubia**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Votubia farmacinė forma gali būti tabletės ir disperguojamosios tabletės. Visuomet vartokite tik tabletes arba tik disperguojamąsias tabletes, niekada nevartokite abiejų farmacinių formų kartu. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kokią Votubia dozę vartoti**

Jeigu Votubia Jums skiriamas gydyti su TSK susijusiai inkstų angiomiolipomai, įprasta kartą per parą vartojama vaisto dozė yra 10 mg.

Gydytojas gali rekomenduoti vartoti didesnę ar mažesnę dozę, atsižvelgdamas į individualius Jūsų poreikius, pavyzdžiui, jeigu sutrinka kepenų veikla arba jeigu kartu su Votubia vartojate tam tikrų kitų vaistų.

Jeigu Votubia Jums skiriamas gydyti su TSK susijusiai SEGLA, Jūsų gydytojas nustatys Jums reikalingą vartoti Votubia dozę, priklausomai nuo:

- Jūsų amžiaus;
- Jūsų kūno paviršiaus ploto;
- Jūsų kepenų veiklos;
- kitų Jūsų vartojamų vaistų.

Votubia vartojimo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai. Jie reikalingi tam, kad būtų nustatytas Jūsų kraujyje esantis Votubia kiekis ir parinkta Jums reikalinga vaisto paros dozė.

Jei Votubia vartojimo metu patirsite tam tikrą šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti vaisto dozę arba trumpam ar visam laikui nutraukti gydymą Votubia.

### **Kaip vartoti šio vaisto**

- Votubia tabletes vartokite kartą per parą.
- Vartokite jas kasdien tokiu pat metu.
- Vaisto galite vartoti valgant arba nevalgant tačiau tą reikia daryti tokiu pat būdu kiekvieną dieną.

Votubia tabletes nurykite sveikas, užgeriant stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti ar smulkinti. Jeigu Votubia tabletes vartojate dėl to, kad Jums yra su TSK susijusi SEGLA, ir jeigu tablečių nuryti negalite, jas galite ištirpinti stiklinėje vandens:

- įdėkite reikalingą tablečių kiekį į stiklinę vandens (maždaug 30 ml);
- švelniai maišykite stiklinės turinį, kol tabletės suirs (maždaug 7 minutes), ir tuomet nedelsdami išgerkite stiklinės turinį;
- vėl įpilkite į stiklinę tokį pat tūrį vandens (maždaug 30 ml), švelniai išmaišykite likusį turinį ir visą tirpalą išgerkite, kad būtų užtikrinta, jog suvartojote visą Votubia tablečių dozę;
- prireikus papildomai išgerkite vandens, kad išskalautumėte vaisto likučius iš burnos.

### **Speciali informacija slaugytojams**

Pacientų slaugytojams patariama vengti kontakto su iš Votubia disperguojamųjų tablečių paruošta suspensija. Prieš pradėdant ruošti suspensiją ir ją paruošus reikia kruopščiai nusiplauti rankas.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Votubia dozę?**

- Jei išgėrėte per didelę Votubia dozę ar kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba tiesiai į ligoninę, nes gali reikėti skubaus gydymo.
- Pasiimkite su savimi vaisto pakuotės dėžutę ir šį lapelį, kad gydytojas žinotų, ko buvo išgerta.

### **Pamiršus pavartoti Votubia**

Jei praleidote dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

### **Nustojus vartoti Votubia**

Nenutraukite Votubia tablečių vartojimo, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**NUTRAUKITE** Votubia vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireikštų bet kuris iš išvardytų alerginių reakcijų požymių:

- pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas (angioneurozinės edemos požymiai);
- stiprus odos niežėjimas su raudonais bėrimais arba iškilimais.



### **Sunkus Votubia šalutinis poveikis nurodytas toliau.**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis** (*gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10*)

- Karščiavimas, kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas (dėl infekcijos atsirandantys plaučių uždegimo požymiai, dar vadinama pneumonija).

#### **Dažnas šalutinis poveikis** (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10*)

- Tam tikrų kūno sričių patinimas, sunkumo ar veržimo pojūtis, skausmas, sumažėjęs judrumas (tai gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje ir gali būti nenormalaus skysčių kaupimosi minkštuosiuose audiniuose dėl nutekėjimo limfinė sistema sutrikimo požymis, tai dar vadinama limfedema).
- Bėrimas, niežulys, dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (sunkios alerginės reakcijos, dar vadinamos padidėjusio jautrumo reakcija, požymiai).
- Karščiavimas, kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas (plaučių uždegimo požymiai, dar vadinami pneumonitu).

#### **Nedažnas šalutinis poveikis** (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100*)

- Bėrimas mažomis skysčio pripildytomis pūslelėmis, atsirandančiomis ant paraudusios odos, (virusinės infekcijos požymiai, kurie gali būti sunkūs, dar vadinama *herpes zoster* infekcija).
- Karščiavimas, šaltkrėtis, padažnėjęs kvėpavimas ir širdies ritmas, bėrimas ir, galbūt, sumišimas bei dezorientacija (sunkios infekcijos požymiai, dar vadinama sepsiu).

**Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsiant pasakykite gydytojui, nes tai gali būti pavojinga gyvybei.**

### **Kitoks galimas Votubia šalutinis poveikis nurodytas toliau:**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis** (*gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10*)

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.
- Gerklės skausmas ir sloga (nazofaringitas).
- Galvos skausmas, spaudimas akių, nosies ar žando srityse (sinusų ir nosies ertmių uždegimo požymiai, dar vadinama sinusitu).
- Šlapimo takų infekcija.
- Didelis lipidų (riebalų) kiekis kraujyje (hipercholesterolemija).
- Sumažėjęs apetitas.
- Galvos skausmas.
- Kosulys.
- Burnos išopėjimas.
- Viduriavimas.
- Vėmimas.
- Spuogai (aknė).
- Odos bėrimas.
- Nuovargio jausmas.
- Karščiavimas.
- Mėnesinių sutrikimai, pavyzdžiui, mėnesinių išnykimas (amenorėja) arba nereguliarūs mėnesiniai.
- Gerklės skausmas (faringitas).
- Galvos skausmas, svaigulys, padidėjusio kraujospūdžio požymiai (hipertenzija).

**Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)**

- Vidurinės ausies uždegimas.
- Dantenu patinimas ir kraujavimas iš jų (dantenu uždegimo požymiai, dar vadinama gingivitu).
- Odos uždegimas (celiulitas).
- Padidėjęs lipidų (riebalų) kiekis kraujyje (hiperlipidemija, sumažėję trigliceridų kiekis).
- Sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje (hipofosfatemija).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).
- Nuovargis, dusulys, svaigulys, blyški oda (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai, dar vadinama anemija).
- Karščiavimas, gerklės skausmas ar opelės burnoje dėl infekcijos (sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai, dar vadinama leukopenija, limfopenija, neutropenija).
- Spontaniškas kraujavimas arba mėlynių (kraujosruvų) atsiradimas (sumažėjusio trombocitų skaičiaus požymiai, dar vadinama trombocitopenija).
- Burnos skausmas.
- Nosies kraujavimas (epistaksė).
- Skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas).
- Pilvo skausmas.
- Stiprus apatinės pilvo srities ir dubens skausmas, kuris gali būti aštrus, susijęs su nereguliariomis mėnesinėmis (kiaušidės cista).
- Padidėjęs dujų kaupimasis žarnyne (pilvo pūtimas).
- Vidurių užkietėjimas.
- Pilvo skausmas pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo išsipūtimas ir pūtimas (skrandžio gleivinės uždegimo požymiai, dar vadinama gastritu arba virusiniu gastroenteritu).
- Odos sausmė, niežulys (niežėjimas).
- Odos uždegimas, kuriam būdingas paraudimas, niežulys ir skysčiu pripildytos pūslės, kurios pasidaro žvynuotos, pasidengia šašu ar sukietėja (į aknę panašus dermatitas).
- Plaukų slinkimas (alopecija).
- Baltymas šlapime.
- Mėnesinių sutrikimas, pavyzdžiui, gausios mėnesinės (menoragija) ar kraujavimas iš makšties.
- Sunkumas užmigti (nemiga).
- Dirglumas.
- Agresija.
- Padidėjęs laktato dehidrogenaze vadinamo fermento kiekis kraujyje, kuris suteikia informacijos apie tam tikrų organų būklę.
- Padidėjęs ovuliaciją stimuliuojančio hormono kiekis (padidėjęs liuteinizuojančio hormono kiekis kraujyje).
- Sumažėjęs kūno svoris.

**Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)**

- Raumenų spazmas, karščiavimas, raudonai rudos spalvos šlapimas, kurie gali būti raumenų sutrikimo (rbdomiolizės) simptomais.
- Kosulys su skrepliais, krūtinės skausmas, karščiavimas (kvėpavimo takų uždegimo požymiai, dar vadinama virusiniu bronchitu).
- Skonio pojūčio sutrikimas (disgeuzija).
- Mėnesinių sutrikimas, pavyzdžiui, vėluojančios mėnesinės.
- Padidėjęs moteriškojo reprodukcinio hormono kiekis ( padidėjęs folikulus stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje).

**Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)**

- Reakcija ankstesnės spindulinės terapijos vietoje, pvz., odos paraudimas ar plaučių uždegimas (vadinamas radiacijos sugrįžimo sindromas).
- Pasunkėję spindulinio gydymo šalutiniai poveikiai.

**Jeigu šie šalutiniai reiškiniai pasunkėjo, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Dauguma šalutinių reiškinų yra lengvi arba vidutinio sunkumo, ir paprastai išnyksta jeigu keletą dienų gydymas yra nutraukiamas.**

Toliau išvardyti šalutiniai reiškiniai, pasireiškę pacientams, kurie vartojo everolimuzo kitoms būklėms nei TSK gydyti:

- Inkstų sutrikimai: kai kuriems everolimuzą vartojusiems pacientams pakito šlapinimosi dažnis arba jie negalėjo pasišlapinti (tai gali būti inkstų nepakankamumo simptomai). Gali pasireikšti kitų simptomų, pavyzdžiui, pakitę inkstų veiklos tyrimų rodikliai (padidėjęs kreatinino kiekis).
- Širdies nepakankamumo simptomai, pavyzdžiui, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas atsigulus, pėdų ir kojų patinimas.
- Kojos kraujagyslės (venos) užsikimšimas ar obstrukcija (giliųjų venų trombozė), kurios simptomais gali būti patinimas ir (arba) vienos kojos skausmas, dažniausiai blauzdos srityje, paraudusi ar karštesnė pažeistos srities oda.
- Sutrikęs žaizdų gijimas.
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).

Kai kuriems pacientams, vartojusiems everolimuzo, buvo pastebėti hepatito B atsinaujinimo atvejai. Jeigu gydymo everolimuzu metu Jums pasireiškė hepatito B simptomai, pasakykite apie tai gydytojui. Pirmieji simptomai gali būti karščiavimas, odos bėrimas, sąnarių skausmai ir uždegimas. Kiti simptomai gali pasireikšti kaip nuovargis, apetito praradimas, šleikštulys, gelta (pageltusi oda) ir skausmas viršutinėje dešiniojoje pilvo srityje. Blyškios išmatos ar tamsus šlapimas taip pat gali būti hepatito požymiai.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Votubia**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
- Votubia tabletes išimkite iš lizdinės plokštelės tik prieš vaisto vartojimą.
- Jei pakuotė pažeista arba yra vaisto gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Votubia tablečių sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra everolimuzas.  
Kiekvienoje Votubia 2,5 mg tabletėje yra 2,5 mg everolimuzo.  
Kiekvienoje Votubia 5 mg tabletėje yra 5 mg everolimuzo.  
Kiekvienoje Votubia 10 mg tabletėje yra 10 mg everolimuzo.
- Pagalbinės medžiagos yra butilhidroksitoluenas (E321), magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromelozė, A tipo krospovidonas ir bevandenė laktozė (žr. 2 skyrių „Votubia sudėtyje yra laktozės“).

### **Votubia tablečių išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Votubia 2,5 mg tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, pailgos tabletės. Vienoje jų pusėje įspausta „LCL“, kitoje „NVR“.

Votubia 5 mg tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, pailgos tabletės. Vienoje jų pusėje įspausta „5“, kitoje „NVR“.

Votubia 10 mg tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, pailgos tabletės. Vienoje jų pusėje įspausta „UHE“, kitoje „NVR“.

Votubia 2,5 mg tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1 arba 100 x 1 tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje po 10 x 1 tablečių kiekvienoje.

Votubia 5 mg tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 30 x 1 arba 100 x 1 tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje po 10 x 1 tablečių kiekvienoje.

Votubia 10 mg tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1 arba 100 x 1 tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje po 10 x 1 tablečių kiekvienoje.

Jūsų šaliai gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės**

**Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės**

**Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės**

**Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės**

everolimuzas (*everolimusum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra **Votubia** ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant **Votubia**
3. Kaip vartoti **Votubia**
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti **Votubia**
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra **Votubia** ir kam jis vartojamas**

**Votubia** disperguojamųjų tablečių sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos everolimuzu. Jis vartojamas vaikams nuo 2 metų ir vyresniems, ir suaugusiesiems, kuriems yra dalinių priepuolių, su antrine generalizacija ar be jos (kurie serga epilepsija), susijusių su genetinė liga, vadinama tuberozinės sklerozės kompleksu (TSK), ir kuriems priepuoliai nėra tinkamai kontroliuojami skiriant kitų vaistų nuo epilepsijos, gydyti. Daliniai priepuoliai prasideda tik vienoje galvos smegenų srityje, bet gali išplisti ir apimti didesnes abiejų galvos smegenų pusrutulių sritis (tai vadinama „antrinė generalizacija“). **Votubia** disperguojamųjų tablečių skiriama kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos.

**Votubia** taip pat yra vaistas nuo naviko. Jis gali slopinti tam tikras organizmo ląsteles ir neleisti joms augti. Vaistas gali mažinti subependiminę gigantinių ląstelių astrocitoma (SEGLA) vadinamo galvos smegenų naviko, kuris taip pat yra sukeltas TSK, dydį.

**Votubia** disperguojamosios tabletės vartojamos suaugusiesiems ir vaikams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA ir kuriems negalima atlikti operacijos, gydyti.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant **Votubia****

**Votubia** paskirs vartoti tik tas gydytojas, kuris turi SEGLA sergančių arba priepuolių patiriančių pacientų gydymo patirties ir kuris gali atlikti kraujo tyrimus, kurių metu nustatys **Votubia** kiekį Jūsų kraujyje.

Atidžiai vykdykite gydytojo nurodymus. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateiktos informacijos. Jei turite bet kokių klausimų apie **Votubia** arba nežinote, kodėl Jums jo skyrė vartoti, kreipkitės į gydytoją.

## **Votubia vartoti negalima**

- **jeigu yra alergija** everolimuzui, panašioms medžiagoms (tokioms kaip sirolimuzas bei temsirolimuzas) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).  
Jeigu Jums anksčiau yra buvę alerginių reakcijų, pasitarkite su gydytoju.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### **Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Votubia:**

- jei yra bet kokių problemų su kepenimis arba jei kada nors sirgote bet kokia liga, galėjusia pakenkti Jūsų kepenims. Tokiu atveju gydytojui gali tekti Jums skirti vartoti kitokią Votubia dozę arba kuriam laikui ar visiškai nutraukti gydymą šiuo vaistu;
- jei sergate cukriniu diabetu (yra didelis cukraus kiekis kraujyje). Votubia gali didinti cukraus kiekį kraujyje ir bloginti cukrinio diabeto eigą. Dėl to Jums gali prireikti skirti gydymą insulinu ir (arba) geriamaisiais vaistais nuo diabeto. Jeigu Jums pasireiškia pernelyg didelis troškulys arba padažnęjęs šlapinimasis, apie tai pasakykite gydytojui;
- jei Votubia vartojimo metu turite skiepytis, kadangi skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Vaisto skiriant SEGLA sergantiems arba priepuolių patiriantiems vaikams, svarbu su gydytoju aptarti rekomenduojamą skiepijimo planą prieš pradėdami vartoti Votubia;
- jeigu Jūsų cholesterolio kiekis yra aukštas. Votubia gali padidinti cholesterolio ir (arba) kitokių kraujo riebalų kiekį;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta sudėtinga chirurginė operacija arba po operacijos turite neužgijusių žaizdų, Votubia gali padidinti žaizdų gijimo sutrikimų pavojų;
- jeigu Jums yra infekcija. Jums gali reikti būtinai išgydyti injekciją, prieš vartojant Votubia.
- jei Jūs esate sirgę hepatitu B, kadangi gydymo Votubia metu ši liga gali atsinaujinti (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu Jums buvo ar bus skirta spindulinė terapija.

### **Votubia taip pat gali:**

- sukelti žaizdas burnos ertmėje (burnos ertmės gleivinės išopėjimą);
- susilpninti Jūsų imuninę sistemą; todėl vartojant Votubia Jums gali padidėti pavojus susirgti infekcine liga; jeigu karščiujate ar pasireiškia kitokių infekcijos požymių, pasikonsultuokite su gydytoju; kai kurios infekcijos gali būti sunkios ir gali turėti mirtinų pasekmių suaugusiesiems ir vaikams;
- paveikti Jūsų inkstų funkciją. Todėl gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją tol, kol vartosite Votubia;
- sukelti dusulį, kosulį ir karščiavimą (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- sukelti spindulinės terapijos gydymo komplikacijas. Sunkios spindulinės terapijos komplikacijos (tokios kaip dusulys, pykinimas, viduriavimas, odos ir burnos išėrimas, dantėnų ir gerklės skausmas), įskaitant mirtinus atvejus, buvo pastebėtos kai kuriems pacientams, kurie vartojo everolimuzo tuo pačiu metu kaip ir spindulinę terapiją, arba kurie trumpai vartojo everolimuzo po spindulinės terapijos. Be to, gauta pranešimų apie vadinamą radiacijos sugrįžimo sindromą (apimančią odos paraudimą ar plaučių uždegimą ankstesnės spindulinės terapijos vietoje) pacientams, kuriems anksčiau buvo taikomas spindulinis gydymas.  
Jeigu artimiausiu metu Jums bus skirta spindulinė terapija arba anksčiau Jums buvo taikomas spindulinis gydymas, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu Jums pasireikštų šių požymių, **nedelsdami pasakykite savo gydytojui.**

Prieš pradėdami gydyti ir vėliau periodiškai gydymo metu bus tiriamas Jūsų kraujas. Bus tikrinamas kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių (trombocitų)) kiekis, kad būtų galima nustatyti, ar Votubia nesukelia nepageidaujamo poveikio šioms ląstelėms. Be to, bus atliekami kraujo tyrimai, kad būtų patikrinta Jūsų inkstų funkcija (kreatinino, kraujo karbamido azoto arba baltymo šlapime kiekiai), kepenų funkcija (transaminazių aktyvumas), cukraus bei lipidų kiekis kraujyje, kadangi šiuos rodiklius Votubia taip pat gali paveikti.

Kraujo tyrimus būtina reguliariai atlikti ir tam, kad būtų nustatytas Jūsų kraujyje esantis Votubia kiekis, kadangi šie duomenys padės gydytojui nuspręsti, kokią Votubia dozę Jums reikia vartoti.

### **Vaikams ir paaugliams**

Votubia galima vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra su TSK susijusi SEGLA.

Votubia negalima skirti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, kuriems yra TSK ir priepuolių.

### **Kiti vaistai ir Votubia**

Votubia gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Jei Votubia vartojimo laikotarpiu vartojate kitų vaistų, gydytojui gali reikėti keisti Votubia ar kitų vaistų dozę.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**.

Medžiagos, galinčios padidinti Votubia šalutinio poveikio atsiradimo pavojų:

- ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas ar flukonazolas ar kitokie priešgrybeliniai vaistai, kuriais gydoma grybelių infekcinė liga;
- klaritromicinas, telitromicinas ar eritromicinas (antibiotikai, kuriais gydoma bakterinė infekcinė liga);
- ritonaviras ir kiti vaistai, kuriais gydoma ŽIV infekcija ar AIDS.
- verapamilis arba diltiazemas (jais gydomi širdies sutrikimai bei mažinamas didelis kraujospūdis);
- dronedaronas (vaistas nuo širdies ritmo sutrikimo);
- ciklosporinas (apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo organizme vartojamas vaistas);
- imatinibas (vartojamas nenormalių ląstelių augimo slopinimui).
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (pvz. ramiprilis) vartojami aukšto kraujospūdžio ir kitų širdies ligų gydymui.
- kanabidiolis (vienas iš vartojimo indikacijų – traukulių gydymas).

Medžiagos, galinčios sumažinti Votubia veiksmingumą:

- rifampicinas (juo gydoma tuberkuliozė (TBC));
- efavirenas ar nevirapinas, kuriais gydoma ŽIV infekcija ar AIDS;
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) žoliniai preparatai, kuriais gydoma depresija bei kitokia būklė;
- deksametazonas (kortikosteroidas, kuriuo gydomos labai įvairios ligos, įskaitant uždegimines ligas ir imuninės sistemos sutrikimus);
- fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis ir kitokie antiepilepsiniai vaistai, kuriais nutraukiami traukuliai ar priepuoliai.

Visų anksčiau išvardytų vaistų gydymo Votubia laikotarpiu vartoti nerekomenduojama. Jei vartojate bet kurio iš jų, gydytojas gali jį pakeisti į kitokį vaistą arba pakoreguoti Votubia dozę.

Jeigu vartojate vaisto nuo traukulių, keičiant šio vaisto dozę (ją didinant ar mažinant) gali reikėti keisti ir Votubia dozę. Tai nuspręs Jūsų gydytojas. Jeigu keičiama Jūsų vartojamo vaisto nuo traukulių dozė, pasakykite apie tai gydytojui.

Jei Jūs laikotės tam tikros dietos, skirtos sumažinti priepuolių dažnį, informuokite apie tai gydytoją prieš pradėdami vartoti Votubia.

### **Votubia vartojimas su maistu ir gėrimais**

Nevartokite greipfrutų ir greipfrutų sulčių, kol geriate Votubia. Tai gali padidinti Votubia kiekį kraujyje, galimai iki žalingo lygio.



## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

### Nėštumas

Votubia gali pakenkti negimusiam kūdikiui ir nėštumo metu vartoti nerekomenduojama. Jei esate ar manote, kad esate nėščia, pasakykite gydytojui.

Pastoti galinčios moterys gydymo metu ir dar iki 8 savaičių nuo vaisto vartojimo pabaigos privalo naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei, nepaisant šių priemonių, manote, kad galėjote pastoti, pasitarkite su gydytoju **prieš** gerdama kitą Votubia dozę.

### Žindymo laikotarpis

Votubia gali pakenkti krūtimi maitinančiam kūdikiui. Gydymo laikotarpiu žindyti negalima ir 2 savaites po paskutinės Votubia dozės pavartojimo. Jei žindote, pasakykite gydytojui.

### Vaisingumas

Votubia gali pakenkti vyrų ir moterų vaisingumui. Pasitarkite su gydytoju, jeigu planuojate susilaukti vaikų.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jei jaučiatės neįprastai pavargęs (nuovargis yra dažnas šalutinis poveikis), vairuokite ar valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

## **Votubia sudėtyje yra laktozės**

Votubia sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti Votubia**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Votubia farmacinė forma gali būti tabletės ir disperguojamosios tabletės. Visuomet vartokite tik tabletes arba tik disperguojamąsias tabletes, niekada nevartokite abiejų farmacinių formų kartu. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kokią Votubia dozę vartoti**

Jūsų gydytojas nustatys Jums reikalingą vartoti Votubia dozę, priklausomai nuo:

- Jūsų amžiaus;
- Jūsų kūno paviršiaus ploto;
- Jūsų kepenų veiklos;
- kitų Jūsų vartojamų vaistų.

Votubia vartojimo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai. Jie reikalingi tam, kad būtų nustatytas Jūsų kraujyje esantis Votubia kiekis ir parinkta Jums reikalinga vaisto paros dozė.

Jei Votubia vartojimo metu patirsite tam tikrą šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti vaisto dozę arba trumpam ar visam laikui nutraukti gydymą Votubia.

### **Kaip vartoti šio vaisto**

- Votubia disperguojamąsias tabletes vartokite kartą per parą.
- Vartokite jas kasdien tokiu pat metu.
- Vaisto galite vartoti valgant arba nevalgant, tačiau tą reikia daryti tokiu pat būdu kiekvieną dieną.

### **Votubia disperguojamąsias tabletes vartokite tik paruošę geriamąją suspensiją**

Disperguojamųjų tablečių negalima kramtyti ar smulkinti. Jų negalima nuryti. Disperguojamąsias tabletes būtina sumaišyti su vandeniu, kad gautumėte drumstą skystį (vadinamą geriamąją suspensiją).

### **Kaip paruošti ir vartoti geriamąją suspensiją**

Geriamąją suspensiją paruoškite disperguojamąsias tabletes sumaišę su vandeniu geriamajame švirškšte arba nedidelėje stiklinėje. Paruoštą suspensiją reikia suvartoti nedelsiant. Jei nesuvartojote suspensijos per 30 minučių naudojant geriamąjį švirškštą arba per 60 minučių naudojant nedidelę stiklinę, išmeskite ją ir paruoškite naują suspensiją. Prašytume perskaityti šio lapelio pabaigoje pateikiamą išsamią instrukciją, kurioje aprašoma, kaip paruošti vaistą. Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko.

### **Speciali informacija slaugytojams**

Pacientų slaugytojams patariama vengti kontakto su iš Votubia disperguojamųjų tablečių paruošta suspensija. Prieš pradėdant ruošti suspensiją ir ją paruošus reikia kruopščiai nusiplauti rankas.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Votubia dozę?**

- Jei išgėrėte per didelę Votubia dozę ar kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų disperguojamųjų tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba tiesiai į ligoninę, nes gali reikėti skubaus gydymo.
- Pasiimkite su savimi vaisto pakuotės dėžutę ir šį lapelį, kad gydytojas žinotų, ko buvo išgerta.

### **Pamiršus pavartoti Votubia**

Jei praleidote dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas disperguojamąsias tabletes.

### **Nustojus vartoti Votubia**

Nenutraukite Votubia disperguojamųjų tablečių vartojimo, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**NUTRAUKITE** Votubia vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireikštų bet kuris iš išvardytų alerginių reakcijų požymių:

- pasunkėjęs kvėpavimas arba rijimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas (angioneurozinės edemos požymiai);
- stiprus odos niežėjimas su raudonais bėrimais arba iškilimais.

### **Sunkus Votubia šalutinis poveikis nurodytas toliau.**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)**

- Karščiavimas, kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas (dėl infekcijos atsirandantys plaučių uždegimo požymiai, dar vadinama pneumonija).

#### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)**

- Tam tikrų kūno sričių patinimas, sunkumo ar veržimo pojūtis, skausmas, sumažėjęs judrumas (tai gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje ir gali būti nenormalaus skysčių kaupimosi minkštuosiuose audiniuose dėl nutekėjimo limfinė sistema sutrikimo požymis, tai dar vadinama limfedema).
- Bėrimas, niežulys, dilgėlinė, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, svaigulys (sunkios alerginės reakcijos, dar vadinamos padidėjusio jautrumo reakcija, požymiai).
- Karščiavimas, kosulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas (plaučių uždegimo požymiai, dar vadinami pneumonitu).

#### **Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)**

- Bėrimas mažomis skysčio pripildytomis pūslelėmis, atsirandančiomis ant paraudusios odos (virusinės infekcijos požymiai, kurie gali būti sunkūs, dar vadinama *herpes zoster* infekcija).
- Karščiavimas, šaltkrėtis, padažnėjęs kvėpavimas ir širdies ritmas, bėrimas ir, galbūt, sumišimas bei dezorientacija (sunkios infekcijos požymiai, dar vadinama sepsiu).

**Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nedelsiant pasakykite gydytojui, nes tai gali būti pavojinga gyvybei.**

### **Kitoks galimas Votubia šalutinis poveikis nurodytas toliau:**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)**

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija.
- Gerklės skausmas ir sloga (nazofaringitas).
- Galvos skausmas, spaudimas akių, nosies ar žando srityse (sinusų ir nosies ertmių uždegimo požymiai, dar vadinama sinusitu).
- Šlapimo takų infekcija.
- Didelis lipidų (riebalų) kiekis kraujyje (hipercholesterolemija).
- Sumažėjęs apetitas.
- Galvos skausmas.
- Kosulys.
- Burnos išopėjimas.
- Viduriavimas.
- Vėmimas.
- Spuogai (aknė).
- Odos bėrimas.
- Nuovargio jausmas.
- Karščiavimas.
- Mėnesinių sutrikimai, pavyzdžiui, mėnesinių išnykimas (amenorėja) arba nereguliaros mėnesinės.
- Gerklės skausmas (faringitas).
- Galvos skausmas, svaigulys, padidėjusio kraujospūdžio požymiai (hipertenzija).

**Dažnas šalutinis poveikis** (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10*)

- Vidurinės ausies uždegimas.
- Dantenu patinimas ir kraujavimas iš jų (dantenu uždegimo požymiai, dar vadinama gingivitu).
- Odos uždegimas (celiulitas).
- Padidėjęs lipidų (riebalų) kiekis kraujyje (hiperlipidemija, sumažėję trigliceridų kiekis).
- Sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje (hipofosfatemija).
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).
- Nuovargis, dusulys, svaigulys, blyški oda (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai, dar vadinama anemija).
- Karščiavimas, gerklės skausmas ar opelės burnoje dėl infekcijos (sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai, dar vadinama leukopenija, limfopenija, neutropenija).
- Spontaniškas kraujavimas arba mėlynių (kraujosruvų) atsiradimas (sumažėjusio trombocitų skaičiaus požymiai, dar vadinama trombocitopenija).
- Burnos skausmas.
- Nosies kraujavimas (epistaksė).
- Skrandžio sutrikimas panašus į šleikštulį (pykinimą).
- Pilvo skausmas.
- Stiprus apatinės pilvo srities ir dubens skausmas, kuris gali būti aštrus, susijęs su nereguliariomis mėnesinėmis (kiaušidės cista).
- Padidėjęs dujų kaupimasis žarnyne (pilvo pūtimas).
- Vidurių užkietėjimas.
- Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo išsipūtimas ir pūtimas (skrandžio gleivinės uždegimo požymiai, dar vadinama gastritu arba virusiniu gastroenteritu).
- Odos sausmė, niežulys (niežėjimas).
- Odos uždegimas, kuriam būdingas paraudimas, niežulys ir skysčiu pripildytos pūslės, kurios pasidaro žvynuotos, pasidengia šašu ar sukietėja (į aknę panašus dermatitas).
- Plaukų slinkimas (alopecija).
- Baltymas šlapime.
- Mėnesinių sutrikimas, pavyzdžiui, gausios mėnesinės (menoragija) ar kraujavimas iš makšties.
- Sunkumas užmigti (nemiga).
- Dirglumas.
- Agresija.
- Padidėjęs laktato dehidrogenaze vadinamo fermento kiekis kraujyje, kuris suteikia informacijos apie tam tikrų organų būklę.
- Padidėjęs ovuliaciją stimuliuojančio hormono kiekis (padidėjęs liuteinizuojančio hormono kiekis kraujyje).
- Sumažėjęs kūno svoris.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100*)

- Raumenų spazmas, karščiavimas, raudonai rudos spalvos šlapimas, kurie gali būti raumenų sutrikimo (rbdomiolizės) simptomais.
- Kosulys su skrepliais, krūtinės skausmas, karščiavimas (kvėpavimo takų uždegimo požymiai, dar vadinama virusiniu bronchitu).
- Skonio pojūčio sutrikimas (disgeuzija).
- Mėnesinių sutrikimas, pavyzdžiui, vėluojančios mėnesinės.
- Padidėjęs moteriškojo reprodukcinio hormono kiekis (padidėjęs folikulus stimuliuojančio hormono kiekis kraujyje).

**Dažnis nežinomas** (*negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis*)

- Reakcija ankstesnės spindulinės terapijos vietoje, pvz., odos paraudimas ar plaučių uždegimas (vadinamas radiacijos sugrįžimo sindromas).
- Pasunkėję spindulinio gydymo šalutiniai poveikiai.

**Jeigu šie šalutiniai reiškiniai pasunkėjo, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Dauguma šalutinių reiškinų yra lengvi arba vidutinio sunkumo, ir paprastai išnyksta jeigu keletą dienų gydymas yra nutraukiamas.**

Toliau išvardyti šalutiniai reiškiniai, pasireiškę pacientams, kurie vartojo everolimuzo kitoms būklėms nei TSK gydyti:

- Inkstų sutrikimai: kai kuriems everolimuzą vartojusiems pacientams pakito šlapinimosi dažnis arba jie negalėjo pasišlapinti (tai gali būti inkstų nepakankamumo simptomai). Gali pasireikšti kitų simptomų, pavyzdžiui, pakitę inkstų veiklos tyrimų rodikliai (padidėjęs kreatinino kiekis).
- Širdies nepakankamumo simptomai, pavyzdžiui, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas atsigulus, pėdų ir kojų patinimas.
- Kojos kraujagyslės (venos) užsikimšimas ar obstrukcija (giliųjų venų trombozė), kurios simptomais gali būti patinimas ir (arba) vienos kojos skausmas, dažniausiai blauzdos srityje, paraudusi ar karštesnė pažeistos srities oda.
- Sutrikęs žaizdų gijimas.
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).

Kai kuriems pacientams, vartojusiems everolimuzo, buvo pastebėti hepatito B atsinaujinimo atvejai. Jeigu gydymo everolimuzu metu Jums pasireiškė hepatito B simptomai, pasakykite apie tai gydytojui. Pirmieji simptomai gali būti karščiavimas, odos bėrimas, sąnarių skausmai ir uždegimas. Kiti simptomai gali pasireikšti kaip nuovargis, apetito praradimas, šleikštulys, gelta (pageltusi oda) ir skausmas viršutinėje dešiniojoje pilvo srityje. Blyškios išmatos ar tamsus šlapimas taip pat gali būti hepatito požymiai.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Votubia**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
- Votubia disperguojamąsias tabletes išimkite iš lizdinės plokštelės tik prieš vaisto vartojimą.
- Įrodyta, kad paruošta vartoti suspensija išlieka stabili 60 minučių. Po paruošimo, suspensija turi būti suvartota nedelsiant. Jei nesuvartojate per 60 minučių nuo paruošimo, suspensiją išmeskite ir paruoškite naują suspensiją
- Jei pakuotė pažeista arba yra vaisto gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Votubia disperguojamųjų tablečių sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra everolimuzas.  
Kiekvienoje Votubia 1 mg disperguojamojoje tabletėje yra 1 mg everolimuzo.  
Kiekvienoje Votubia 2 mg disperguojamojoje tabletėje yra 2 mg everolimuzo.  
Kiekvienoje Votubia 3 mg disperguojamojoje tabletėje yra 3 mg everolimuzo.  
Kiekvienoje Votubia 5 mg disperguojamojoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo.
- Pagalbinės medžiagos yra butilhidroksitoluenas (E321), magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromeliozė, A tipo krospovidonas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas (žr. 2 skyrių „Votubia sudėtyje yra laktozės“).

### Votubia disperguojamųjų tablečių išvaizda ir kiekis pakuotėje

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios tabletės, nuožulniais kraštais, be vagelės. Vienoje jų pusėje įspausta „D1“, kitoje „NVR“.

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios tabletės, nuožulniais kraštais, be vagelės. Vienoje jų pusėje įspausta „D2“, kitoje „NVR“.

Votubia 3 mg disperguojamosios tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios tabletės, nuožulniais kraštais, be vagelės. Vienoje jų pusėje įspausta „D3“, kitoje „NVR“.

Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, apvalios, plokščios tabletės, nuožulniais kraštais, be vagelės. Vienoje jų pusėje įspausta „D5“, kitoje „NVR“.

Votubia 1 mg disperguojamosios tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 30 disperguojamųjų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje po 10 x 1 tablečių kiekvienoje.

Votubia 2 mg disperguojamosios tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 10 x 1, 30 x 1 arba 100 x 1 disperguojamųjų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje po 10 x 1 tablečių kiekvienoje.

Votubia 3 mg ir Votubia 5 mg disperguojamosios tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 30 x 1 arba 100 x 1 disperguojamųjų tablečių perforuotoje dalomojoje lizdinėje plokštelėje po 10 x 1 tablečių kiekvienoje.

Jūsų šaliai gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

### Gamintojas

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Ispanija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Perskaitykite ir atidžiai laikykitės šių nurodymų, kad žinotumėte, kaip teisingai paruošti šį vaistą. Vaistas atrods kaip drumstas tirpalas (vadinamas geriamąja suspensija).

Geriamąjį švirkštą ir nedidelę stiklinę naudokite tik Votubia suspensijos paruošimui ir vartojimui – nenaudokite jų niekam kitam.

### Svarbi informacija:

Votubia disperguojamąsias tabletes vartokite tik prieš tai paruošę suspensiją.

Šios instrukcijos skirtos vartojant vaisto dozę nuo 1 mg iki 10 mg.

- Didžiausia dozė, kurią galite vienu metu suvartoti naudodami geriamąjį švirkštą arba nedidelę stiklinę, yra 10 mg, vartojant daugiausiai 5 disperguojamąsias tabletes.
- Jeigu Jums reikia vartoti didesnę dozę arba daugiau kaip 5 disperguojamąsias tabletes, ją padalykite ir pakartokite toliau nurodytus veiksmus naudodami tą patį geriamąjį švirkštą arba nedidelę stiklinę.
- Jeigu abejojate, klauskite gydytojo arba vaistininko, kaip padalyti vaisto dozę.

Pacientų slaugytojai turėtų stengtis vengti geriamosios suspensijos patekimo ant odos. Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.

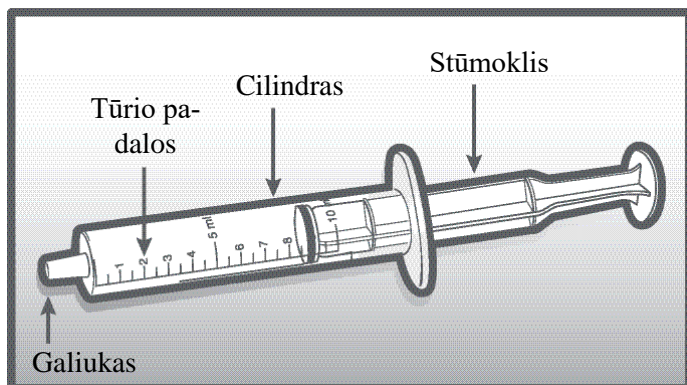
Geriamajai suspensijai paruošti naudokite tik vandenį (geriamąjį vandentiekio vandenį arba negazuotą vandenį iš buteliuko). Nenaudokite sulčių ar kitokių skysčių.

Pacientas paruoštą suspensiją turi suvartoti nedelsiant. Jei pacientas nesuvarcho paruoštos suspensijos per 30 minučių naudojant geriamąjį švirkštą arba per 60 minučių naudojant nedidelę stiklinę, ją reikia išmesti ir paruošti naują suspensiją.

### Informacija slaugytojams kaip paruošti suspensiją naudojant geriamąjį švirkštą:

Jums reikės:

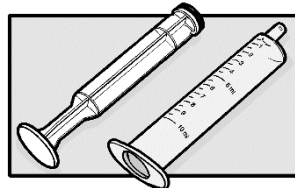
- Lizdinės plokštelės, kurioje yra Votubia disperguojamosios tabletės
- Žirklių lizdinei plokštei prakirpti
- 10 ml tūrio geriamojo švirkšto, kuris sužymėtas 1 ml padalomis (vienkartiniam naudojimui): žr. paveikslą toliau
- 2 švirių stiklinių
- Maždaug 30 ml vandens



---

## Pasiruošimas

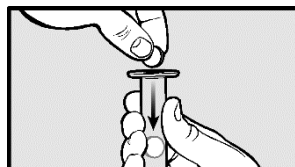
1. Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.
2. Paimkite 10 ml tūrio geriamąjį švirkštą, patraukite stūmoklį ir jį visiškai ištraukite iš švirkšto cilindro.



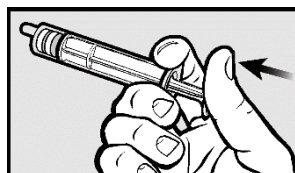
---

## Disperguojamųjų tablečių įdėjimas

3. Žirkklėmis prakirpkite lizdinę plokštelę ties punktyrine linija. Išimkite disperguojamąsias tabletes iš lizdinės plokštelės. Nedelsdami įdėkite tabletes į geriamojo švirkšto cilindrą.



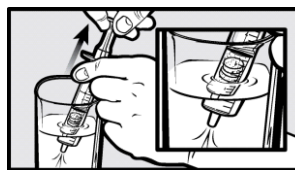
4. Vėl įstumkite stūmoklį į geriamojo švirkšto cilindrą. Stumkite stūmoklį, kol jis palies disperguojamąsias tabletes.



---

## Vandens įpylimas

5. Į nedidelę stiklinę įpilkite vandens (geriamojo vandentiekio vandens arba negazuoto vandens iš buteliuko). Įkiškite švirkšto viršūnę į vandenį. Lėtai atitraukdami stūmoklį, įtraukite maždaug 5 ml vandens, kol stūmoklis bus ties 5 ml žyma ant švirkšto.



Pastaba: geriamajame švirkšte esančio vandens tūris nebūtinai turi būti tikslus, tačiau vanduo turi apsemti visas tabletes. Jeigu kuri nors tabletė lieka įstrigusi sausoje viršutinėje geriamojo švirkšto dalyje, švelniai patapšnokite švirkštą, kol tabletė nukris į vandenį.

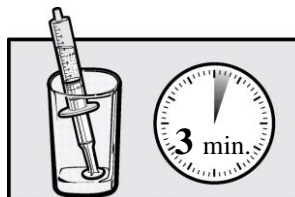
---

## Vaisto sumaišymas

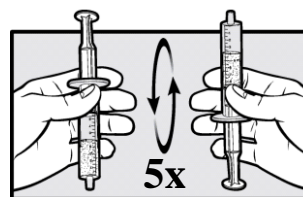
6. Laikykite geriamąjį švirkštą viršūne aukšty. Lėtai atitraukite stūmoklį ir įtraukite oro, kol stūmoklis bus ties 9 ml žyma ant švirkšto.



7. Padėkite užpildytą geriamąjį švirkštą į švrią tuščią stiklinę viršūne aukšty. Palaukite 3 minutes, kol disperguojamosios tabletės visiškai suirs.



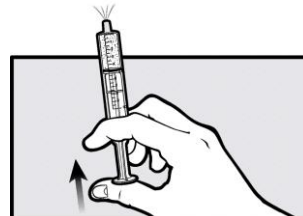
8. Prieš pat vaisto vartojimą, jį sumaišykite lėtai penkis kartus vartydami geriamąjį švirkštą aukštyn žemyn. Nepurtykite. Geriamąją suspensiją reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu jos nesuvartojote per 30 minučių, ją išmeskite ir paruoškite naują suspensiją.



---

### Oro pašalinimas

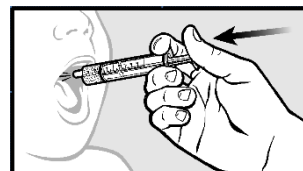
9. Laikykite geriamąjį švirkštą viršūne aukštyn. Lėtai stumkite stūmoklį, kad pašalintumėte didelę oro dalį (nieko tokio, jei nedidelis oro kiekis liks ties švirkšto viršūne).



---

### Vaisto vartojimas

10. Įkiškite geriamąjį švirkštą į paciento burną. Lėtai stumkite stūmoklį ir išstumkite visą geriamojo švirkšto turinį.

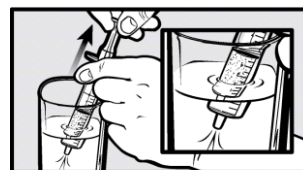


11. Atsargiai ištraukite geriamąjį švirkštą iš paciento burnos.

---

### Įsitikinkite, kad suvartojote visą vaisto dozę

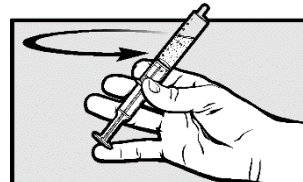
12. Įkiškite geriamojo švirkšto viršūnę į stiklinę su vandeniu. Lėtai atitraukdami stūmoklį, įtraukite 5 ml vandens.



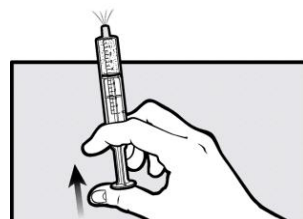
13. Laikykite geriamąjį švirkštą viršūne aukštyn. Lėtai atitraukite stūmoklį ir įtraukite oro, kol stūmoklis bus ties 9 ml žyma ant švirkšto.



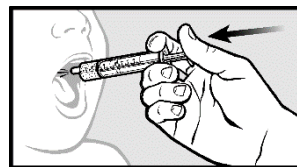
14. Laikydami geriamąjį švirkštą viršūne aukštyn, pasukiokite jo turinį aplink, kad ištirtų likusios vaisto dalelės.



15. Laikykite geriamąjį švirkštą viršūne aukštyn. Lėtai stumkite stūmoklį, kad pašalintumėte didelę oro dalį.



16. Įkiškite geriamąjį švirkštą į paciento burną. Lėtai stumkite stūmoklį ir išstumkite visą geriamojo švirkšto turinį.



17. Atsargiai ištraukite geriamąjį švirkštą iš paciento burnos.

**Jeigu paskirta vaisto dozė yra didesnė kaip 10 mg arba turi būti paruošiama naudojant daugiau kaip 5 disperguojamąsias tabletes, pakartokite 2-17 veiksmus, kad suvartotumėte visą dozę.**

---

### Išplovimas

18. Kaip išmesti geriamąjį švirkštą, klauskite vaistininko.

19. Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

---

### **Informacija pacientams arba slaugytojams kaip paruošti suspensiją nedidelėje stiklinėje:**

Jums reikės:

- Lizdinės plokštelės, kurioje yra Votubia disperguojamosios tabletės
- Žirklių lizdinei plokštei prakirpti
- 1 nedidelės stiklinės (daugiausia 100 ml)
- 30 ml dozavimo taurelės vandeniui matuoti
- Maždaug 50 ml vandens suspensijai paruošti
- Šaukšto maišymui

---

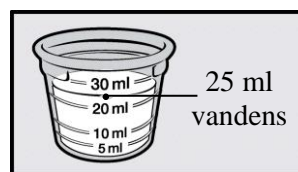
### Pasiruošimas

1. Nusiplaukite ir nusausinkite rankas.

---

### Vandens įpylimas

2. Į 30 ml dozavimo taurelę įpilkite maždaug 25 ml vandens. Vandens tūris nebūtinai turi būti tikslus.



3. Supilkite vandenį iš dozavimo taurelės į nedidelę stiklinę.



---

### Disperguojamųjų tablečių įdėjimas

4. Žirkklėmis prakirpkite lizdinę plokštelę ties punktyrine linija. Išimkite disperguojamąsias tabletes iš lizdinės plokštelės.

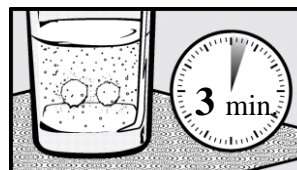
5. Įdėkite disperguojamąsias tabletes į vandenį.



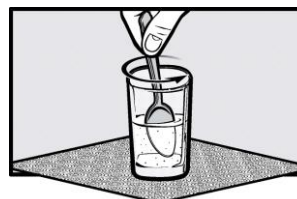
---

### Vaisto sumaišymas

6. Palaukite 3 minutes, kol disperguojamosios tabletės visiškai suirs.



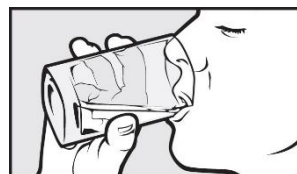
7. Švelniai pamaišykite stiklinės turinį šaukštu, po to nedelsiant pereikite prie 8 veiksmo.



---

### Vaisto vartojimas

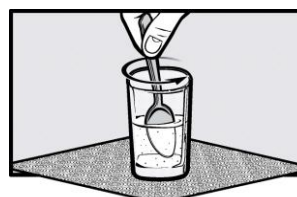
8. Pacientas nedelsiant turi išgerti visą geriamąją suspensiją iš stiklinės. Jeigu suspensijos nesuvartojote per 60 minučių, ją išmeskite ir paruoškite naują suspensiją.



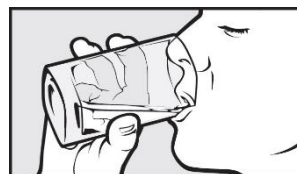
---

### Įsitikinkite, kad suvartojote visą vaisto dozę

9. Vėl pripilkite į stiklinę tokį pat vandens tūrį (maždaug 25 ml). Pamaišykite stiklinės turinį šaukštu, kad ištirptų ant stiklinės ir šaukšto likusios vaisto dalelės.



10. Pacientas turi išgerti visą geriamąją suspensiją iš stiklinės. **Jeigu paskirta vaisto dozė yra didesnė kaip 10 mg arba turi būti paruošiama naudojant daugiau kaip 5 disperguojamąsias tabletes, pakartokite 2-10 veiksmus, kad suvartotumėte visą dozę.**



---

### Išplovimas

11. Kruopščiai išplaukite stiklinę ir šaukštą švariu vandeniu. Iššluostykite stiklinę ir šaukštą švariu popieriniu rankšluosčiu. Laikykite juos sausoje švarioje vietoje iki kitos vaisto dozės vartojimo.



12. Nusiplaukite ir nusauskite rankas.