

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 2.5 mg pilloli
Votubia 5 mg pilloli
Votubia 10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Votubia 2.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 2.5 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 74 mg lactose.

Votubia 5 mg pilloli

Kull pillola fiha 5 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 149 mg lactose.

Votubia 10 mg pilloli

Kull pillola fiha 10 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 297 mg lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Votubia 2.5 mg pilloli

Pilloli minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin ta' madwar 10.1 mm fit-tul x 4.1 mm fil-wisa', b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'"LCL" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 5 mg pilloli

Pilloli minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin ta' madwar 12.1 mm fit-tul x 4.9 mm fil-wisa', b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'"5" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 10 mg pilloli

Pilloli minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin ta' madwar 15.1 mm fit-tul x 6.0 mm fil-wisa', b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'"UHE" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Anġjomijolipoma renali assoċjata ma' kumpless sklerożi tuberoża (TSC)

Votubia huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'anġjomijolipoma assoċjata ma' -TSC li jinsabu f'riskju ta' kumplikazzjonijiet (imsejjes fuq fatturi bħalma huma d-daqs tat-tumur jew il-preżenza ta' aneuriżmu, jew il-preżenza ta' tumuri multipli jew bilaterali) li ma jeħtiġux operazzjoni immedjata.

L-evidenza tissejjes fuq analiżi tal-bidla fit-total tal-volum tal-anġjomijolipoma.

Astroċitoma subependimali b'ċellula ġganta (SEGA) assoċjata ma' - TSC

Votubia huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom SEGA assoċjata ma' - TSC u jeħtiġu intervent terapewtiku imma li ma jistgħux ikunu operati.

L-evidenza tissejjes fuq analiżi tal-bidla fil-volum ta' SEGA. Barra minn hekk il-benefiċċju kliniku, bħalma hu t-titjib tas-sintomi b'rabta mal-marda, ma ntweriex.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Votubia għandu jinbeda minn tabib li għandu l-esperjenza fejn jidhlu t-trattament ta' pazjenti b'TSC u l-monitoraġġ ta' pilloli terapewtiċi.

Pożoloġija

Anġjomijolipoma renali assoċjata ma' TSC

Id-doża rrakkomandata hi 10 mg ta' everolimus darba kuljum. It-trattament għandu jkompli sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm tiżviluppa tossiċità inaċċettabbli.

Jekk doża ma tittiħidx, il-pazjent m'għandux jiehu doża żejda, iżda għandu jiehu d-doża preskritta li jkun imiss bħas-soltu.

SEGA assoċjata ma' TSC

Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni għaqlija biex jinkiseb l-aħjar effett terapewtiku. Id-doži li se jkunu ttollerati u effettivi jvarjaw bejn il-pazjenti. Terapija antiepilettika konkomitanti tista' taffettwa l-metaboliżmu ta' everolimus u tista' twassal għal din il-varjanza (ara sezzjoni 4.5).

Id-doża mogħtija tkun individwalizzata skont is-Superfiċje tal-Ġisem (BSA) billi tintuża l-formula Dubois, fejn il-piż (W) hu f'kilogrammi u l-għoli (H) hu f'centimetri:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

Id-doża inizjali rrakkomandata għal Votubia għall-kura ta' pazjenti b'SEGA hi ta' 4.5 mg/m². Hi rrakkomandata doża oġġla li tibda minn 7 mg/m² għal pazjenti li għandhom minn sena sa anqas minn 3 snin skont is-simulazzjonijiet farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2). Wieħed jista' jhallat qawwiet differenti tal-pilloli Votubia sabiex tinkiseb id-doża mixtieqa.

Għandha ssir evalwazzjoni ta' everolimus fid-demem shiħ permezz ta' konċentrazzjonijiet mill-inqas ġimgħa wara t-tneġġja tat-trattament. Għandha ssir titrazzjoni tad-dożaġġ biex jinkisbu l-inqas konċentrazzjonijiet ta' bejn 5 u 15 ng/ml. Id-doża tista' tiżdied sabiex l-inqas konċentrazzjoni toghla skont il-firxa mixtieqa sabiex tinkiseb l-aħjar effikaċja, skont it-tollerabbiltà.

Għandha ssir titrazzjoni tad-doża individwalizzati billi tiżdied id-doża b'żidiet ta' 2.5 mg sabiex tinkiseb l-inqas konċentrazzjoni mixtieqa b'risq rispons kliniku ottimali. Għandhom jitqiesu l-effikaċja, is-sigurtà, u t-terapija konkomitanti, u l-inqas konċentrazzjoni kurrenti meta wiehed jippjana għat-titrazzjoni tad-doża. It-titrazzjoni tad-doża individwalizzata tista' tissejjes fuq proporzjon sempliċi:

$$\text{Id-doża l-ġdida ta' everolimus} = \text{id-doża kurrenti} \times (\text{il-konċentrazzjoni mixtieqa} / \text{il-konċentrazzjoni kurrenti})$$

Pereżempju, id-doża kurrenti ta' pazjent skont il-BSA hi ta' 2.5 mg b'konċentrazzjoni ta' 4 ng/ml fi stat wieqaf. Sabiex tinkiseb il-konċentrazzjoni mixtieqa li taqbeż l-inqas limitu tas- $C_{\min}$ ta' 5 ng/ml, eż. 8 ng/ml, id-doża l-ġdida ta' everolimus għandha tkun ta' 5 mg (żieda ta' 2.5 mg mid-doża kurrenti ta' kuljum). F'każijiet fejn id-doża riveduta ma tkunx multipla ta' 2.5 mg, din għandha jiġi miżjuda jew imnaqqsa sal-eqreb qawwa disponibbli tal-pillola.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi b'SEGA huma konsistenti ma' dawk għall-popolazzjoni adulta b'SEGA, hlief għal pazjenti li għandhom minn sena sa anqas minn 3 snin, u dawk b'indeboliment tal-fwied (ara s-sezzjoni "Indeboliment tal-fwied" hawn taħt u sezzjoni 5.2).

Għandha ssir evalwazzjoni tal-volum ta' SEGA madwar 3 xhur wara t-tneġġja tat-terapija b'Votubia, u wara jsir aġġustament tad-doża billi jitqiesu t-tibdiliet fil-volum ta' SEGA, l-inqas konċentrazzjoni korrispondenti, u t-tollerabbiltà.

Galadarba tintlaħaq doża stabbli, l-inqas konċentrazzjonijiet għandhom ikunu mmonitorati kull 3 sa 6 xhur fil-pazjenti b'tibdil fil-BSA, jew kull 6 sa 12-il xhur f'pazjenti -li għandhom BSA stabbli, għal kemm idum it-trattament.

It-trattament għandu jkompli sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm tiżviluppa tossiċità inaċċettabbli.

Jekk doża ma tittihid, il-pazjent m'għandux jiehu doża żejda, iżda għandu jiehu d-doża preskritta li jkun imiss bhas-soltu.

Aġġustamenti tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

L-immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati gravi jew intollerabbli jista' jkollu bżonn tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni temporanja tat-terapija b'Votubia. Għar-reazzjonijiet avversi ta' Grad 1, normalment mhux meħtieġ aġġustament tad-doża. Jekk ikun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża, id-doża rrakkomandata hi ta' madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Għal tnaqqis fid-doża taħt l-inqas qawwa disponibbli, wiehed għandu jikkunsidra l-għoti tad-doża darba iva u darba le.

Tabella 1 tagħti fil-qosor ir-rakkomandazzjonijiet għal aġġustament fid-doża skont reazzjonijiet avversi speċifiċi (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet dwar aġġustament tad-doża b'Votubia

Reazzjoni Avversa	Gravità ¹	Aġġustament tad-doża b'Votubia
Pulmonite mhux infettiva	Grad 2	Ikkunsidra t-twaqqif tat-terapija sa ma jitjiebu s-sintomi għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Waqqaf it-trattament jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 4 ġimgħat.
	Grad 3	Waqqaf Votubia sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1. Ikkunsidra li terġa' tagħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Jekk jerga' jkun hemm tossiċità fi Grad 3, ikkunsidra li tieqaf.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.

Stomatite	Grad 2	Waqqaf temporanjament id-doża sakemm dak li jkun ma jirkuprax għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda agħti Votubia bl-istess doża. Jekk jerga' jkun hemm stomatite fi Grad 2, waqqaf id-doża sakemm jitjieb $f \leq$ Grad 1. Erga' ibda Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 3	Interrompi temporanjament id-doża sakemm dak li jkun ma jirkuprax għal $\leq$ Grad 1. Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
Tossiċitajiet oħrajn mhux ematoloġiċi (eskluzi episodji metabolici)	Grad 2	Jekk it-tossiċità hi tollerabbli, mhux meħtieġ agġustament tad-doża. Jekk it-tossiċità ssir intollerabbli, interrompi temporanjament id-doża sakemm jirkupra għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ma jkunx hemm irkupru $f \leq$ grad 1. Ikkunsidra li terġa' tagħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Jekk jerga' jkun hemm tossiċità fi grad 3, ikkunsidra li tieqaf.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
Episodji metabolici (eż. iperglicemija, dislipidemija)	Grad 2	Mhux meħtieġ agġustament tad-doża.
	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament. Erga' ibda Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
Tromboċitopenija	Grad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ma jkunx hemm titjib $f \leq$ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia bl-istess doża.
	Grad 3 & 4 ($<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
Newtropsenja	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Mhux meħtieġ agġustament tad-doża.
	Grad 3 ($<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia bl-istess doża.
	Grad 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
Newtropsenja febrili	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1.25 \times 10^9/l$) u ma jkunx hemm deni. Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.

¹ Il-gradazzjoni mogħtija skont in-National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0

Monitoraġġ tad-doża terapewtika

Huwa **meħtieġ** monitoraġġ tad-doża terapewtika tal-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demm, billi tintuża analiżi kimika vvalidata, f'pazjenti ttrattati għal SEGA. Għandha ssir evalwazzjoni tal-inqas konċentrazzjonijiet mill-inqas ġimgħa wara d-doża inizjali, wara kull bidla fid-doża jew fil-forma farmaċewtika, wara t-tneġġja ta' jew bidla fl-għoti flimkien ta' inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) jew wara kwalunkwe bidla fl-istat tal-fwied (Child-Pugh) (ara s-sezzjoni "Indeboliment tal-fwied" hawn taht u sezzjoni 5.2). Għandha ssir evalwazzjoni tal-inqas konċentrazzjonijiet ġimgħtejn sa 4 ġimgħat wara t-tneġġja jew il-bidla fl-għoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) minhabba li ż-żmien ta' degradazzjoni naturali tal-enzimi indotti għandu jkun ikkunsidrat.

Fost l-**għażliet** li jistgħu jitqiesu f'każ ta' pazjenti ttrattati għal anġjomijolipoma renali b'rabta ma' TSC hemm il-monitoraġġ tad-doża terapewtika għal konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demm (ara sezzjoni 5.1) wara li jitnieda tibdil fl-għoti flimkien ta' indutturi u inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) jew wara xi tibdil fil-qagħda epatika (Child-Pugh) (ara s-sezzjoni "Indeboliment tal-fwied" hawn taht u sezzjoni 5.2).

Fejn hu possibbli, għandhom jintużaw l-istess analiżi u laboratorju biex isir monitoraġġ tal-medicina terapewtika matul it-trattament.

Qlib mill-forom farmaċewtiċi

Votubia hu disponibbli f'żewġ forom farmaċewtiċi: pilloli u pilloli li jinxtardu. Il-pilloli Votubia u l-pilloli li jinxtardu Votubia **m'għandhomx** jintużaw minflok xulxin. Iż-żewġ forom farmaċewtiċi m'għandhomx jingħataw flimkien sabiex tintlaħaq id-doża mixtieqa. Għandha tintuża l-istess forma farmaċewtika b'mod konsistenti, kif jixraq għall-indikazzjoni ttrattata.

Meta taqleb minn forma farmaċewtika għall-oħra, id-doża għandha tkun aġġustata għall-eqreb milligramma tal-qawwa tal-forma farmaċewtika l-ġdida u għandha titqies l-inqas konċentrazzjoni ta' everolimus mill-inqas ġimgħa wara (ara "Monitoraġġ tad-doża terapewtika" hawn fuq).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'anġjomijolipoma renali assoċjata ma' TSC:

- Indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A): id-doża rrakkomandata hi ta' 7.5 mg kuljum.
- Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B): id-doża rrakkomandata hi ta' 5 mg kuljum.
- Indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh C): Votubia huwa rrakkomandat biss jekk il-benefiċċju mixtieq jegħleb ir-riskju. F'dan il-każ, ma tistax tinqabeż id-doża ta' 2.5 mg kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

L-aġġustamenti tad-doża għandu jsir jekk il-qagħda epatika tal-pazjent (Child-Pugh) tindbidel waqt it-trattament.

Pazjenti b'SEGA assoċjata ma' TSC:

Pazjenti li għandhom <18-il sena:

Votubia mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti <18-il sena b'SEGA u b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti li għandhom ≥ 18 -il sena:

- Indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A): 75% tad-doża inizjali rrakkomandata kkalkulata abbażi tal-BSA (imnaqqsa jew miżjuda sal-eqreb doża disponibbli)
- Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B): 50% tad-doża inizjali rrakkomandata kkalkulata abbażi tal-BSA (imnaqqsa jew miżjuda sal-eqreb doża disponibbli)
- Indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh C): Votubia huwa rakkomandat biss jekk il-benefiċċju mixtieq huwa akbar mir-riskju. F'dan il-każ, 25% tad-doża kkalkulata bbażata fuq il-BSA (imnaqqsa jew miżjuda sal-eqreb doża disponibbli) m'għandhiex tinqabeż.

Il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' everolimus fid-demmi sħiħ għandhom jiġu stmati mill-inqas ġimgħa wara kwalunkwe bidla fl-istat epatiku (Child-Pugh).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' Votubia fit-tfal minn 0 sa 18-il sena b'angjomijolipoma renali assoċjata ma' TSC fl-assenza ta' SEGA ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-profil farmakokinetiku ta' Votubia fit-tfal b'età inqas minn sena b'TSC li għandhom SEGA ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Ir-riżultati tal-istudju kliniku ma wrew ebda impatt ta' Votubia fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tal-pubertà.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Votubia jrid jingħata mill-ħalq darba kuljum dejjem fl-istess ħin, mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli Votubia jridu jinbelgħu sħaħ ma' tazza ilma. Il-pilloli ma jridux jintmagħdu jew jitfarriku. F'każ ta' pazjenti b'TSC li għandhom SEGA u li ma jistgħux jibilgħu il-pilloli, il-pillola (pilloli) Votubia tista' (jistgħu) tintefa' (jintefgħu) ftazza b'madwar 30 ml ilma u titħawwad (jitħawdu) bil-mod sakemm il-pillola(i) ma tinħallx (jinħallux) għal kollox (madwar 7 minuti) f'tit qabel ma tinxtorob (jinxtorbu). Wara li tibla' t-tahlita, kull fdal għandu jithallat mill-ġdid bl-istess ammont ta' ilma u jinxtorob (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal derivattivi ta' rapamycin jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pulmonite mhux infettiva

Pulmonite mhux infettiva hija effett tal-klassi tad-derivattivi ta' rapamycin, inkluż everolimus. Każijiet ta' pulmonite mhux infettiva (inkluż mard tal-interstizju tal-pulmun) ġew deskritti bħala komuni ħafna f'pazjenti li qed jieħdu everolimus f'sitwazzjoni ta' karċinoma avanzata taċ-ċellula renali (RCC) (ara sezzjoni 4.8). Xi każijiet kienu qawwija u f'okkażjonijiet rari l-pazjent miet. Dijanjosi ta' pulmonite mhux infettiva għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi respiratorji mhux speċifiċi bħalma huma ipoksja, effużjoni fil-plewra, sogħla jew qtugħ ta' nifs, u li f'dawn il-pazjenti kawżi infettivi, neoplastiċi u kawżi oħra mhux mediċinali kienu esklużi permezz ta' investigazzjonijiet xierqa. Infezzjonijiet opportunistiċi bħal pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP - *pneumocystis jirovecii* (carinii) *pneumonia*) għandhom jiġu esklużi fid-dijanjosi differenzjali ta' pulmonite mhux infettiva (ara s-sezzjoni "Infezzjonijiet" hawn taht). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi respiratorji godda jew dawk li jmorru għall-aġġar.

Pazjenti li jiżviluppaw tibdil radjologiku li jissuġġerixxi pulmonite mhux infettiva, u li f'tit li xejn għandhom sintomi, jistgħu jkomplu l-kura b'Votubia mingħajr aġġustamenti fid-doża. Jekk is-sintomi jkunu moderati, għandu jiġi kkunsidrat li titwaqqaf il-kura sakemm is-sintomi jaqilbu għall-aħjar. L-użu ta' kortikosteroidi jista' jkun indikat. Votubia jista' jerga' jinbeda b'doża kuljum ta' madwar 50% anqas mid-doża mogħtija qabel.

Għal każijiet fejn is-sintomi ta' pulmonite mhux infettiva huma qawwija, kura b'Votubia għandha titwaqqaf u l-użu ta' kortikosteroidi jista' jkun indikat sakemm is-sintomi kliniċi jfieggu. Votubia jista' jerga' jinbada b'doża kuljum ta' madwar 50% anqas mid-doża mogħtija qabel u dan skont iċ-ċirkustanzi kliniċi individwali.

Għal pazjenti li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi għall-kura ta' pulmonite mhux infettiva, tista' tiġi kkunsidrata profilassi għal pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP).

Infezzjonijiet

Everolimus għandu effetti immunosoppressivi u jista' jippreddisponi l-pazjenti għal infezzjonijiet bil-batterji, bil-fungu, bil-viruses jew bil-protozoan, inklużi infezzjonijiet b'patoġeni opportunistiċi (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet lokalizzati u sistemici, inkluż pulmonite, u infezzjonijiet oħrajn bil-batterji, infezzjonijiet invażivi bil-fungu bħal aspergillożi, kandidjażi jew pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) u infezzjonijiet bil-viruses, inklużi attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B, kienu deskritti f'pazjenti li qed jieħdu everolimus. Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu qawwija (eż. wasslu għal sepsi [inkluż xokk settiku], insuffiċjenza respiratorja jew epatika) u xi kultant fatali f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba u l-pazjenti għandhom ikunu konxji taż-żieda fir-riskju ta' infezzjoni b'Votubia. Infezzjonijiet diġà eżistenti għandhom jiġu kkurati kif xieraq u għandhom ikunu riżolti b'mod sħiħ qabel ma tibda l-kura b'Votubia. Meta jieħu Votubia, wieħed għandu jkun viġilanti għas-sintomi u s-sinjali ta' infezzjoni, jekk issir dijanosi ta' infezzjoni, għandu jibda minnufih b'kura xierqa u jikkunsidra li jwaqqaf Votubia għal ftit jew għal kollox.

Jekk issir dijanjosi ta' infezzjoni invażiva sistemika tal-fungu, il-kura b'Votubia għandha titwaqqaf fil-pront u għal dejjem, u l-pazjent għandu jingħata kura xierqa kontra l-fungu.

Każijiet ta' pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li rċewu everolimus. PJP/PCP tista' tkun assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi jew sustanzi immunosoppressivi oħra. Għandha tiġi kkunsidrata profilassi għal PJP/PCP meta jkun meħtieġ l-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi jew ta' sustanzi immunosoppressivi oħra.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kienu osservati (ara sezzjoni 4.3) reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva minħabba sintomi marbuta ma' everolimus fosthom, imma mhux biss, anafilassi, qtugħ ta' nifs, fawra, uġiġh fis-sider jew anġiodema (eż. nefha fil-passaġġi tal-arja jew fil-ilsien, bi problemi respiratorji jew le).

L-użu flimkien ta' inibituri tal-enzima li tikkonverti l-anġjotensin (ACE)

Il-pazjenti li qed jieħdu fl-istess hin terapija b'inibitur ta' ACE (eż. ramipril) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' anġioedima (eż. nefha tal-passaġġi tal-arja jew tal-ilsien, b'indeboliment respiratorju jew le) (ara sezzjoni 4.5).

Stomatite

Stomatite, inkluż ulċeri fil-ħalq u mukożite orali, hi l-aktar reazzjoni avversa komuni rrapportata f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). L-istomatite tidher l-aktar fi żmien 8 ġimgħat ta' trattament. Skont studju magħmul fost grupp wieħed ta' pazjenti li kellhom kanċer fis-sider wara l-menopawża ttrattati b'Afinitor (everolimus) flimkien ma' exemestane jidher li soluzzjoni orali ta' kortikosteroidi mingħajr alkohol, mogħtija bħala likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq matul l-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament, taf tnaqqas l-inċidenza u l-gravità ta' stomatite (ara sezzjoni 5.1). Għaldaqstant, l-immanigġjar tal-istomatite jaf jinkludi użu profilattiku (f'adulti) u/jew terapewtiku ta' kura topikali, bħalma hi soluzzjoni orali ta' kortikosteroidi mingħajr alkohol bħala likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq.

Madanakollu prodotti li fihom l-alkohol, hydrogen peroxide, jodju u derivattivi mis-sagħtar għandhom jiġu evitati minhabba li jistgħu jharrxu l-kundizzjoni. Hu rrakkomandat monitoraġġ u trattament għal infezzjoni bil-fungu, b'mod speċjali f'pazjenti li qegħdin jiġu ttrattati bi prodotti mediċinali abbażi ta' steroidi. Sustanzi kontra l-fungu m'għandhomx jintużaw sakemm ma tkunx saret dijanjosi ta' infezzjoni bil-fungu (ara sezzjoni 4.5).

Emorraġija

Kienu rrapportati każijiet serji ta' emorraġija, xi drabi b'riżultat fatali, f'pazjenti ttrattati b'everolimus f'sitwazzjoni onkoloġika. Ma kenux irrappurtati każijiet serji ta' emorraġija tal-kliewi f'sitwazzjoni ta' TSC.

Wieħed għandu joqgħod attent f'pazjentji li qed jiehdu Votubia, b'mod partikulari matul l-użu flimkien ta' sustanzi attivi magħrufin li jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlits jew li jistgħu jżidu r-riskju ta' emorraġija kif ukoll f'pazjenti bi storja ta' disturbi ta' fsada. Professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u pazjenti għandhom joqgħdu b'għajnejhom miftuħa għal sinjali u sintomi ta' fsada matul il-perjodu tat-trattament, b'mod speċjali jekk ikun hemm tlaqqiġ ta' fatturi ta' riskju għal emorraġija.

Episodji ta' insuffiċjenza tal-kliewi

Kienu osservati każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi (inkluża insuffiċjenza akuta tal-kliewi), uħud b'riżultat fatali, f'pazjenti ttrattati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi fil-pazjenti, b'mod partikulari f'dawk il-pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju addizzjonali li jistgħu jxekklu aktar il-funzjoni tal-kliewi.

Testijiet tal-laboratorju u monitoraġġ

Funzjoni tal-kliewi

Żidiet, ġeneralment hġief, fil-livelli tal-kreatinina fis-serum, u tal-proteinuria kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi, inkluż kejl tan-nitroġenu tal-urea fid-dem (BUN), tal-proteina urinarja jew kreatinina fis-serum, huwa rrakkomandat qabel il-bidu tal-kura b'Votubia u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Zokkor fid-dem

Iperglicemija kienet rrapportata f'pazjenti li jiehdu Votubia (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ taz-zokkor fis-serum waqt is-sawm huwa rrakkomandat qabel ma tinbeda kura b'Votubia u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem. Huwa rrakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti meta Votubia jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jinduċu iperglicemija. Meta hu possibbli l-aħjar kontroll taz-zokkor għandu jinkiseb qabel ma pazjent jinbeda fuq Votubia.

Lipidi fid-dem

Dislipidimja (inkluż iperkolesterolimja u ipertrigliceridimja) kienet irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Votubia. Huwa rrakkomandat ukoll li jkun hemm monitoraġġ tal-kolesterol u t-trigliceridi fid-dem qabel il-bidu ta' terapija b'Votubia u perjodikament wara dan, kif ukoll ġestjoni b'terapija medika xierqa.

Parametri ematoloġiċi

Emoglobina, limfoċiti, newtrofili u plejtlits imnaqqsas ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-ghadd tad-dem shih huwa rrakkomandat qabel ma tinbeda l-kura b'Votubia u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Interazzjonijiet

L-ghoti flimkien ma' impedituri u indutturi ta' CYP3A4 u/jew il-pompa ta' effluss ta' hafna mediċini tal-glikoproteina P (PgP) għandhom jiġu evitati. Jekk ma jistax jiġi evitat li CYP3A4 **moderat** u/jew l-impeditur jew l-induttur PgP jingħataw flimkien, l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ ta' everolimus tal-konċentrazzjonijiet minimi u jista' jkun hemm bżonn li tkun agġustata d-doża ta' Votubia (ara sezzjoni 4.5).

Meta l-kura tingħata flimkien ma' impedituri **potenti** ta' CYP3A4/PgP din twassal għal zieda kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demm (ara sezzjoni 4.5). S'issa m'hemm informazzjoni biżżejjed sabiex tkun issuġġerita x'doża għandha tingħata f'din is-sitwazzjoni. Għaldaqstant, mhuwiex irrakkomandat li tingħata kura b'Votubia flimkien ma' impedituri **potenti**.

Wieħed għandu joqgħod attent meta Votubia jittiehed flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li jittiehdu mill-ħalq b'indici terapewtiku dejjaq minhabba l-potenzjal ta' interazzjonijiet bejn il-mediċini. Jekk Votubia jittiehed flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li jittiehdu mill-ħalq b'indici terapewtiku dejjaq (eż. pimozi, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine, derivati ta' ergot alkaloids jew carbamazepine), il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal effetti mhux mixtieqa deskritti fl-informazzjoni dwar il-prodott tas-substrat ta' CYP3A4 mogħti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Votubia mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti:

- ta' **≥18-il sena** u fl-istess hin indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh C) sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- ta' **<18-il sena b'SEGA** u fl-istess hin indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A, B u C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tilqim

L-użu ta' tilqim b'mikrobi ħajjin għandu jiġi evitat waqt kura b'Votubia (ara sezzjoni 4.5). F'każ ta' pazjenti pedjatriċi b'SEGA li ma jehtigux trattament immedjat, qed jingħata l-parir li jingħataw is-sensiliet kollha ta' tilqimiet b'mikrobi ħajjin maħsuba għat-tfal qabel ma titnieda terapija skont il-linji gwida lokali ta' trattament.

Kumplikazzjonijiet biex ifiequ l-feriti

In-nuqqas ta' fejqan ta' feriti huwa effett tal-klassi tad-derivattivi ta' rapamycin, inkluż Votubia. Għaldaqstant, wieħed għandu joqgħod attent meta jintuża Votubia fil-perijodu ta' madwar l-operazzjoni.

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Kumplikazzjonijiet tat-terapija bir-radjazzjoni

Reazzjonijiet għar-radjazzjoni serji u severi (fosthom esofagite mir-radjazzjoni, pnemonite mir-radjazzjoni u ħsara lill-ġilda mir-radjazzjoni), inkluż każijiet fatali, kienu rrapportati meta everolimus ittiehed waqt, jew ftit wara, terapija bir-radjazzjoni. Għalhekk wieħed għandu joqgħod attent għall-zieda qawwija ta' potenza fit-tossicità mir-radjuterapija f'pazjenti li jiehdu everolimus f'relazzjoni temporali mill-qrib mat-terapija bir-radjazzjoni.

Barra dan, sindrome ta' recall tar-radjazzjoni (RRS) kien irrapportat f'pazjenti li jiehdu everolimus li rċewew terapija bir-radjazzjoni fl-imġhod. F'każ ta' RRS, wieħed għandu jqis li jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament b'everolimus.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Everolimus huwa substrat għal CYP3A4, u huwa wkoll substrat u impeditur moderat ta' PgP. Għalhekk, l-assorbiment u t-tnehhija sussegwenti ta' everolimus jistgħu jkunu influwenzati minn prodotti li jaffettwaw CYP3A4 u/jew PgP. *In vitro*, everolimus huwa impeditur kompetittiv ta' CYP3A4 u impeditur imħallat ta' CYP2D6.

F'Tabella 2 hawn taht hemm lista ta' interazzjonijiet magħrufa u teoretiċi ma' impedituri u indutturi magħżula ta' CYP3A4 u PgP.

Impedituri ta' CYP3A4 u PgP li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus

Sustanzi li mhumex impedituri ta' CYP3A4 jew ta' PgP jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demmm billi jnaqqsu l-metaboliżmu jew l-effluss ta' everolimus minn ċelluli intestinali.

Indutturi ta' CYP3A4 u PgP li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus

Sustanzi li huma indutturi ta' CYP3A4 jew PgP jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demmm billi jżidu l-metaboliżmu jew l-effluss ta' everolimus minn ċelluli intestinali.

Tabella 2 Effetti ta' sustanzi attivi ohrajn fuq everolimus

Sustanza attiva skont l-interazzjoni	Interazzjoni - Bidla fl-AUC/C _{max} ta' Everolimus Proporzjon medju ġeometriku (firxa osservata)	Rakkomandazzjonijiet fejn jidhol l-ghoti flimkien
Impedituri qawwija ta' CYP3A4/PgP		
Ketoconazole	AUC ↑15.3 drabi (firxa 11.2-22.5) C _{max} ↑4.1 drabi (firxa 2.6-7.0)	Mhuwix irrakkomandat li tinghata kura b'Votubia flimkien ma' impedituri qawwija.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Ma gietx studjata. Mistennija żieda qawwija fil-konċentrazzjoni ta' everolimus.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Impedituri moderati ta' CYP3A4/PgP		
Erythromycin	AUC ↑4.4 drabi (firxa 2.0-12.6) C _{max} ↑2.0 drabi (firxa 0.9-3.5)	Oqgħod attent meta ma tistax tevita milli taghti flimkien impedituri moderati ta' CYP3A4 jew impedituri ta' PgP.
Imatinib	AUC ↑ 3.7 drabi C _{max} ↑ 2.2 drabi	Għal pazjenti li għandhom angjomijolipoma renali assoċjata ma' TSC: Jekk il-pazjenti jehtiegu li jinghataw ukoll impeditur moderat ta' CYP3A4
Verapamil	AUC ↑3.5 drabi (firxa 2.2-6.3) C _{max} ↑2.3 drabi (firxa 1.3-3.8)	

Ciclosporin orali	AUC ↑2.7 drabi (firxa 1.5-4.7) C _{max} ↑1.8 drabi (firxa 1.3-2.6)	jew ta' PgP, tista' tikkunsidra li tnaqqas id-doża għal 5 mg jew għal 2.5 mg kuljum. Madanakollu, m'hemmx informazzjoni klinika dwar dan l-aġġustament tad-doża. Minhabba d-differenza ta' bejn is-sugġetti l-aġġustamenti rrakkomandati fid-doża jistgħu ma jkunux l-aħjar għall-individwi kollha, għaldaqstant huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-effetti sekondarji. Jekk l-inibitur moderat jitwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas 2 sa 3 ijiem (hin medju tal-eliminazzjoni għall-inibituri moderati użati bl-aktar mod komuni) qabel id-doża ta' Votubia titregġa' lura għad-doża mogħtija qabel ma bdew jingħataw flimkien (ara wkoll Monitoraġġ tad-doża terapewtika f' sezzjoni 4.2).
Cannabidiol (inibitur tal-PgP)	AUC ↑ 2.5 darbiet C _{max} ↑ 2.5 darbiet	rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-effetti sekondarji. Jekk l-inibitur moderat jitwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas 2 sa 3 ijiem (hin medju tal-eliminazzjoni għall-inibituri moderati użati bl-aktar mod komuni) qabel id-doża ta' Votubia titregġa' lura għad-doża mogħtija qabel ma bdew jingħataw flimkien (ara wkoll Monitoraġġ tad-doża terapewtika f' sezzjoni 4.2).
Fluconazole	Ma gietx studjata. Mistennija žieda fl-espożizzjoni.	
Diltiazem	Ma gietx studjata. Mistennija žieda fl-espożizzjoni.	
Dronedarone	Ma gietx studjata. Mistennija žieda fl-espożizzjoni.	
Amprenavir, fosamprenavir	Ma gietx studjata. Mistennija žieda fl-espożizzjoni.	<i>Għal pazjenti b'SEGA assoċjata ma' TSC:</i> Jekk il-pazjenti jehtiegu li jingħataw ukoll impeditur moderat ta' CYP3A4 jew ta' PgP, naqqas id-doża ta' kuljum b'madwar 50%. Jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas aktar id-doża sabiex wiehed jikkontrolla r-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-inqas koncentrazzjonijiet ta' everolimus għandhom ikunu evalwati mill-inqas ġimgħa wara li jiżdied inibitur moderat ta' CYP3A4 jew PgP moderat. Jekk l-inibitur moderat jitwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas tlieta sa hamest ijiem (hin medju tal-eliminazzjoni għall-inibituri moderati użati bl-aktar mod komuni), qabel id-doża ta' Votubia titregġa' lura għad-doża użata qabel bdew jingħataw flimkien. L-inqas koncentrazzjoni ta' everolimus għandha tkun evalwata mill-inqas ġimgħa wara (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Meraq ta' trong jew ikel iehor li jaffettwa s-CYP3A4/PgP	Ma gietx studjata. Mistennija žieda fl-espożizzjoni (l-effett ivarja hafna).	M'għandhomx jingħataw flimkien.

Indutturi qawwiya u moderati ta' CYP3A4		
Rifampicin	AUC ↓63% (firxa 0-80%) C _{max} ↓58% (firxa 10-70%)	Evita li tuża indutturi qawwiya ta' CYP3A4 flimkien. <i>Għal pazjenti b'angjomijolipoma assoċjata ma' TSC:</i> Jekk il-pazjenti jehtiegu li jingħatw ukoll induttur qawwi ta' CYP3A4, wiehed għandu jikkunsidra li jżid id-doża ta' Votubia minn 10 mg kuljum għal 20 mg kuljum b'żieda ta' 5 mg kull darba jew inqas applikabbli fir-4 u t-8 gurnata wara li jinbeda l-induttur. Hu mbassar li din id-doża ta' Votubia tirraġna l-AUC skont il-firxa osservata mingħajr indutturi. Madanakollu, m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-aġġustament ta' din id-doża. Jekk il-kura bl-induttur titwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas tlieta sa ħamest ijiem (żmien raġonevoli biex l-induzzjoni tal-enzima titwaqqaf b'mod sinifikanti), qabel id-doża ta' Votubia titregġa' lura għad-doża mogħtija qabel ma bdew jingħataw flimkien (ara wkoll Monitoraġġ tad-doża terapewtika f'sezzjoni 4.2). <i>Għal pazjenti b'SEGA assoċjata ma' TSC:</i> Pazjenti mogħtija indutturi qawwiya ta' CYP3A4 konkomitanti jista' jkollhom bżonn żieda fid-doża ta' Votubia sabiex jiksbu l-istess espożizzjoni bħall-pazjenti li mhux qed jieħdu indutturi qawwiya. Għandha ssir titrazzjoni tad-dożaġġ biex jinkisbu l-inqas konċentrazzjonijiet ta' bejn 5 u 15 ng/ml. Jekk il-konċentrazzjonijiet huma taħt il-5 ng/ml, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied b'2.5 mg kull ġimagħtejn, billi dak li jkun jiċċekkja l-inqas livell u jevalwa t-tollerabbiltà qabel ma tiżdied id-doża.
Dexamethasone	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	
Mediċini antiepilettiċi (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	
Efavirenz, nevirapine	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	

		Iż-żieda ta' induttur qawwi ieħor ta' CYP3A4 fl-istess ħin jista' ma jitlobx aġġustament addizzjonali tad-doża. Evalwa l-inqas livell ta' everolimus ġimagħtejn wara t-tnedija tal-induttur miżjud. Aġġusta d-doża b'żidiet ta' bejn 2.5 mg skont il-bżonn sabiex iżżomm l-inqas konċentrazzjoni mixtieqa. It-twaqqif ta' wieħed mill-indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' ma jitlobx aġġustament addizzjonali tad-doża. Evalwa l-inqas livell ta' everolimus ġimagħtejn wara t-twaqqif ta' wieħed mill-indutturi qawwija multipli ta' CYP3A4. Jekk l-indutturi qawwija kollha jitwaqqfu, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas dieta sa ħamest ijiem (żmien raġonevoli biex l-induzzjoni tal-enzima titwaqqaf b'mod sinifikanti), qabel id-doża ta' Votubia titreġġa' lura għad-doża użata qabel ma bdew jingħataw flimkien. L-inqas konċentrazzjonijiet ta' everolimus għandhom ikunu evalwati mill-inqas ġimagħtejn sa 4 ġimgħat wara minhabba li ż-żmien ta' degradazzjoni naturali tal-enzimi indotti għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
St John's Wort (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis qawwi fl-espożizzjoni.	Preparazzjonijiet li fihom is-St John's Wort m'għandhomx jintużaw waqt li qed tingħata kura b'everolimus.

Aġenti li l-konċentrazzjoni tagħhom tal-plażma tista' titbiddel b'everolimus

Skont riżultati *in vitro*, il-konċentrazzjonijiet sistemici miksuba wara li nġatat doża orali ta' 10 mg kuljum ma jgħinix biex ikun hemm impediment ta' PgP, CYP3A4 u CYP2D6. Madanakollu, mhuwiex eskluż li jkun hemm impediment ta' CYP3A4 u ta' PgP fl-imsaren. Studju ta' interazzjoni f'suġġetti b'saħħithom wera li l-ġhoti ta' doża ta' midazolam mill-ħalq, sonda ta' substrat ta' CYP3A, sensitiv, ma' everolimus wassal għal żieda ta' 25% ta' midazolam fis- C_{max} u għal żieda ta' 30% fl-AUC_(0-inf) ta' midazolam. Huwa probabbli li l-effett iseħħ minhabba l-impediment ta' CYP3A4 fl-imsaren minn everolimus. Għaldaqstant, everolimus jista' jaffettwa il-bijodisponibbiltà ta' sustanzi mogħtija flimkien mill-ħalq li huma substrati ta' CYP3A4. Madankollu, mhuwiex mistenni effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 mogħtija b'mod sistemiku (ara sezzjoni 4.4).

F'EXIST-3 (Studju CRAD001M2304), Everolimus zied il-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża tal-mediċini antiepilettiċi carbamazepine, clobazam, u l-metabolit ta' clobazam N-desmethyloclobazam b'madwar 10%. Iż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża ta' dawn il-mediċini antiepilettiċi jaf ma tkunx qawwija klinikament, iżda l-aġġustamenti tad-doża għall-mediċini antiepilettiċi b'indici terapewtiku dejjaq, eż. carbamazepine, jistgħu jiġu kkunsidrati. Everolimus ma kellu l-ebda impatt fuq il-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża ta' mediċini antiepilettiċi li huma sottostrati ta' CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamate u zonisamide).

L-użu flimkien ta' inibituri ta' ACE

Il-pazjenti li qed jiehdu fl-istess hin terapija b'inibitur ta' ACE (eż. ramipril) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' angjoedima (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

Ir-rispons immun għat-tilqim jista' jiġi affettwat u, għalhekk, it-tilqim jista' jkollu anqas effett waqt kura b'Votubia. L-użu ta' tilqim ħaj għandu jiġi evitat waqt kura b'Votubia. Eżempji ta' tilqim ħaj huma: it-tilqim tal-influenza għal ġol-imnieher, tal-ħożba, tal-gattone, tar-rubella, tal-poljo mill-ħalq, tal-BCG (Bacillus Calmette-Guérin), tal-yellow fever, tal-ġidri r-riħ, u tat-tifojde TY21a.

Trattamento b'radjazzjoni

Kienet irrappurtata żieda qawwija ta' potenza fit-tossiċità mit-trattamento b'radjazzjoni fost pazjenti mogħtija everolimus (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw metodu mill-aktar effettiv ta' kontraċezzjoni (eż. orali, injezzjoni, metodu ppjantat ta' ta' kontroll tat-twelid ormonali li ma fihix estrogeni, kontraċettivi li fihom il-proġesteronu, isteroktomija, irbit tat-tubi, astinenza totali, metodi ta' barriera, apparat intrauteri [IUD], u/jew sterilizzazzjoni tal-mara/tar-raġel) waqt li jkunu qed jingħataw everolimus, u sa 8 ġimgħat wara li jintemm it-trattamento.

Pazjenti rġiel m'għandhomx ma jithallewx milli jippruvaw jagħmlu għat-tfal.

Tqala

M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu ta' everolimus f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva inkluż tossiċità tal-embrijun u tossiċità tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Everolimus mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhux qed jużaw mezzi kontraċettivi.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk everolimus jitneħhiex mal-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, fil-firien, everolimus u/jew il-metaboliti tiegħu jgħaddu b'mod faċli għal ġol-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, nisa li qed jiehdu everolimus m'għandhomx iredgħu tul it-trattamento u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Il-potenzjalità għal everolimus li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhijiex magħrufa, madankollu kien osservat żbilanċ fl-amenorrea sekondarja u fl-ormon luteinizanti assoċjat (LH)/ormon li jstimula l-follikulu f'pazjenti nisa (ara wkoll sezzjoni 5.3 għal osservazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku fuq is-sistema riproduttiva tal-irġiel u n-nisa). Skont sejbiet mhux kliniċi, il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa tista' tkun kompromessa minhabba trattamento b'everolimus (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Votubia għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija sabiex joqogħdu attenti huma u jsuqu jew ihaddmu magni jekk iħossu gheja waqt kura b'Votubia.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Tliet studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'fażi III, inkluż perijodi ta' kura double-blind u b'tikketta mikxufa u studju mhux randomizzat, b'tikketta mikxufa, b'fergħa waħda f'fażi II jagħtu sehemhom fil-profil ta' sigurtà ġenerali ta' Votubia (n=612, inkluż 409 pazjenti li għandhom <18-il sena; dewmien medjan ta' esponiment ta' 36.8 xhur [firxa 0.5 sa 83.2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Din kienet prova randomizzata, *double-blind* ikkontrollata, f'fażi III li tqabbel it-trattament aġġuntiv ta' espożizzjoni baxxa u għolja ta' everolimus (l-inqas medda [LT] ta' 3-7 ng/ml [n=117] u l-ogħla l-inqas [HT] medda ta' 9-15 ng/ml [n=130]) kontra l-placebo (n=119), f'pazjenti b'TSC u attakki epilettiċi refrattorji tat-tip parzjali mogħtija minn 1 sa 3 mediċini antiepilettiċi. Id-dewmien medju tal-perjodu double-blind kien ta' 18-il ġimgħa. L-esponiment b'dewmien medjan kumulattiv għal Votubia (361 pazjent li hađu tal-inqas doża waħda ta' everolimus) kien ta' 30.4 xhur (firxa 0.5 sa 48.8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Din kienet prova randomizzata, double-blind, ikkontrollata, f'fażi III ta' everolimus (n=79) kontra placebo (n=39) f'pazjenti jew b'TSC flimkien ma' angjomijolipoma renali (n=113) jew limfangjolejomijomatożi sporadika (LAM) flimkien ma' angjomijolipoma renali (n=5). Id-dewmien medjan tal-istudju bi trattament blinded kien ta' 48.1 ġimgħat (medda minn 2 sa 115) għal pazjenti mogħtija Votubia u ta' 45.0 ġimgħat (medda minn 9 sa 115) għal dawk mogħtija placebo. Id-dewmien medjan kumulattiv tal-esponiment għal Votubia (112-il pazjent li hađu tal-inqas doża waħda ta' everolimus) kien ta' 46.9 xhur (firxa 0.5 sa 63.9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Din kienet prova randomizzata, double-blind, ikkontrollata, f'fażi III ta' everolimus (n=78) kontra placebo (n=39) f'pazjenti b'TSC li għandhom SEGA, irrISPettivament mill-età. Id-dewmien medjan tal-istudju bi trattament blinded kien ta' 52.2 ġimgħat (medda minn 24 sa 89) għal pazjenti mogħtija Votubia u 46.6 ġimgħat (medda minn 14 sa 88) għal dawk mogħtija placebo. Id-dewmien medjan kumulattiv tal-esponiment għal Votubia (111-il pazjent li hađu tal-inqas doża waħda ta' everolimus) kien ta' 47.1 xhur (firxa 1.9 sa 58.3).
- CRAD001C2485: Dan kien studju prospettiv u *open-label* fuq grupp ta' pazjenti f'fażi II ta' everolimus f'pazjenti b'SEGA (n=28). Id-dewmien medjan tal-esponiment kien ta' 67.8 xhur (firxa 4.7 sa 83.2).

L-avvenimenti avversi kkunsidrati li huma assoċjati mal-użu ta' Votubia (reazzjonijiet avversi), abbażi tal-analiżi u l-valutazzjoni medika tal-avvenimenti avversi kollha rrapportati fl-istudji ta' hawn fuq, huma deskritti hawn taħt.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (incidenza $\geq 1/10$) minn *data* dwar is-sigurtà miġbura huma (bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel): stomatite, deni, nażofaringite, dijarrea, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, rimettar, sogħla, raxx, uġiġh ta' ras, amenorrea, akne, pulmonite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, sinożite, mestrwazzjoni irregolari, faringite, nuqqas ta' aptit, gheja, iperkolesterolemja u pressjoni għolja.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti fi grad 3-4 (incidenza ta' $\geq 1\%$) kienu pulmonite, stomatite, amenorrea, newtopenija, deni, mestrwazzjoni irregolari, ipofosfatimja, dijarea u ċellulite. Il-gradi jsegwu l-Verżjoni 3.0 u 4.03 ta' CTCAE.

Lista ttabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 turi l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi skont tagħrif miġbur minn fost pazjenti mogħtija everolimus fi tliet studji TSC (li jinkludi kemm il-fażi ta' estensjoni *double-blind* u *open-label*, skont fejn japplika). Reazzjonijiet avversi qed jitniżżlu skont is-sistema ta' klassifika tal-organi MEDRA. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Fi hdan kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi qed jingħataw skont il-gravità, mill-aktar għall-anqas.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati waqt studji TSC

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Nażofaringite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, pulmonite ^a , infezzjoni fl-apparat tal-awrina, sinožite, faringite
Komuni	Otite medja, ċellulite, faringite kkawżata minn streptokokki, gastroenterite virali, ġingivite
Mhux komuni	Herpes zoster, sepsi, bronkite virali
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni	Anemija, newtropenija, lewkopenija, tromboċitopenija, limfopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit, iperkolesterolemija
Komuni	Ipertrigliceridemija, iperlipidemija, ipofosfatemija, iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Nuqqas ta' rqad, aggressjoni, irritabbiltà
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
Mhux komuni	Disgweżja
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Pressjoni għolja
Komuni	Limfoedima
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Soghla
Komuni	Epistassi, pulmonite
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Stomatite ^b , dijarrea, rimettar
Komuni	Stitikezza, tqalligħ, uġiġħ addominali, gass, uġiġħ fil-ħalq, gastrite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Raxx ^c , akne
Komuni	Ġilda xotta, dermatite akneiformi, ħakk, allopeċja
Mhux komuni	Anġjoedima
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Rabdomijoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Protenurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni ħafna	Amenorrea ^d , mestrwazzjoni irregolari ^d
Komuni	Menorraġja, ċesta fl-ovarji, emorraġija mill-vaġina
Mhux komuni	Dewmien fil-mestrwazzjoni ^d
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna	Deni, għeja

Investigazzjonijiet	
Komuni	Żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda tal-ormon li jillutenizza fid-demm, tnaqqis fil-piż
Mhux komuni	Żieda tal-ormon li jistimola l-follikoli fid-demm
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Mhux magħruf ^e	Sindrome ta' recall tar-radjazzjoni, żieda qawwija ta' potenza fit-tossicità tar-reazzjoni mir-radjazzjoni
^a	Inkluż pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Jinkludi (komuni hafna) stomatite, ulċeri fil-halq, ulċera bl-aft; (komuni), ulċerazzjoni fl-ilsien, ulċerazzjoni fix-xoffa u (mhux komuni) uġiġh fil-ħanek, glossite
^c	Jinkludi (komuni hafna) raxx; (komuni) raxx b'eritema, eritema u (mhux komuni) raxx ġeneralizzat, raxx makulo-papulari, raxx makulari
^d	Frekwenza bbażata fuq numru ta' nisa b'età minn 10 sa 55 sena li kienu qed jiehdu t-trattament fid-data miġbura
^e	Reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi, everolimus ġie assoċjat ma' każi serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż b'riżultat fatali. Attivazzjoni mill-ġdid tal-infezzjonijiet hija reazzjoni mistennija matul perijodi ta' immunosuppressjoni.

Waqst studji kliniċi u rapporti spontanji (mhux mitluba) li daħlu wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, everolimus kien assoċjat ma' episodji ta' insuffiċjenza tal-kliwi (inkluż b'riżultat fatali), proteinuria u żieda fil-kreatinina tas-serum. Huwa rrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi, everolimus kien assoċjat ma' episodji ta' emorraġija. F'każijiet rari, kienu osservati riżultati fatali f'sitwazzjoni onkoloġika (ara sezzjoni 4.4). Ma kenux irrappurtati każijiet serji ta' emorraġija tal-kliwi f'sitwazzjoni ta' TSC.

Fi studji kliniċi u rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq, everolimus kien assoċjat ma' każijiet ta' pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi oħrajn relevanti osservati waqt studji kliniċi onkoloġiċi u minn rapporti spontanji wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu disfunzjonijiet kardijaka, emboliżmu pulmonari, trombożi fil-vini profonda, nuqqas ta' fejqan tal-feriti u iperglicemija.

Fi studji kliniċi u f'rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq, angjoedima kienet irrappurtata bi u mingħajr l-użu fl-istess waqt ta' inibituri ta' ACE (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju piviali f'fażi II, 22 mit-28 pazjent SEGA studjati kienu taħt it-18-il sena u fl-istudju piviali f'fażi III, 101 tal-117-il pazjent b'SEGA studjati kellhom anqas minn 18-il sena. Fi studju piviali f'fażi III f'pazjenti b'TSC u b'attakki epilettiċi refrattorji, 299 minn 366 pazjent studjati kellhom anqas minn 18-il sena. It-tip, il-frekwenza u l-gravità globali tar-reazzjonijiet avversi osservati fit-tfal u fl-adolesxenti kienu ġeneralment konsistenti fl-adulti, hlief fil-każ ta' infezzjonijiet li kienu rrappurtati b'aktar frekwenza u severità fost it-tfal ta' taħt is-6 snin. Total ta' 49 minn 137 pazjent (36%) b'età ta' <6 snin kellhom infezzjonijiet ta' Grad 3/4, meta mqabbla ma' 53 minn 272 pazjent (19%) b'età bejn 6 sa <18-il sena u 27 minn 203 pazjenti (13%) b'età ta' ≥18-il sena. Kienu rapportati żewġ każijiet fatali minħabba infezzjoni f'409 pazjenti b'età ta' <18-il sena li rċewew everolimus.

Anzjani

Fil-ġbir tas-sigurtà tal-onkoloġija, 37% tal-pazjenti kkurati b'everolimus kellhom età ta' ≥ 65 sena. In-numru ta' pazjenti tal-onkoloġija b'reazzjoni avversa li wasslet għall-waqfien ta' everolimus kien oġġla f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (20% kontra 13%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għall-waqfien kienu pulmonite (inkluż marda tal-interstizju tal-pulmun), għeja, qtugħ ta' nifs, u stomatite.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza rappurtata b'doża eċċessiva fil-bniedem hija limitata ħafna. Doži waħdiet sa 70 mg ngħataw b'tollerabbiltà akuta aċċettabbli fil-popolazzjoni adulta.

Huwa essenzjali li ssir evalwazzjoni tal-livelli ta' everolimus fid-demmi fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva. Miżuri ġenerali ta' kura għandhom jinbdew fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva. Everolimus mhuwiex meqjus bħala dijalizabbli fl-ebda grad rilevanti (anqas minn 10% tneħħa fi żmien 6 sigħat ta' emodjalizi).

Popolazzjoni pedjatrika

Għadd limitat ta' pazjenti pedjatriki kienu esposti għal doži oġġla minn 10 mg/m²/kuljum. L-ebda każ ta' tossiċità gravi ma ġie rappurtat f'dawn il-każijiet.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01EG02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Everolimus huwa impeditur selettiv ta' mTOR (mira mammiċera ta' rapamycin). mTOR huwa serine-threonine kinase prinċipali, li l-attività tiegħu hi magħrufa li tiġi suprarregolata f'għadd ta' kanċer fil-bniedem. Everolimus jehel mal-proteina intracellulari FKBP-12, u jiffirma kumpless li jimpedixxi l-attività ta' mTOR complex-1 (mTORC1). L-impediment tar-rotta tas-sinjali minn mTORC1 tfixx il-bdil u s-sintesi ta' proteini billi tnaqqas l-attività ta' ribosomal protein kinase S6 (S6K1) u tal-fattur li jtaqwal il-proteina li tehel 4E tal-eukaryota (4EBP-1) li jirregola l-proteini involuti fiċ-ċiklu taċ-ċelluli, fl-angiogenesi u fil-glikolisi. Everolimus jista' jnaqqas il-livelli tal-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskolari (VEGF). F'pazjenti li għandhom TSC, it-trattament b'everolimus iżid il-livelli ta' VEGF-A u jnaqqas il-livelli ta' VEGF-D. Everolimus huwa impeditur b'saħħtu tat-tkabbir u l-poliferazzjoni ta' ċelluli tat-tumur, ta' ċelluli endoteljali, ta' fibroblasts u ta' ċelluli tal-muskoli lixxi assoċjati mal-vini u ntweru li jnaqqas il-glikolisi f'tumuri solidi *in vitro* u *in vivo*.

Żewg regulaturi ewlenin tas-sinjali minn mTORC1 huma l-kumplessi sklerożi-tuberin 1 u 2 li jrażżnu l-onkoġenu (TSC1, TSC2). It-telf ta' TSC1 jew ta' TSC2 iwassal għal żieda fil-livelli rheb-GTP, parti mill-familja ta' ras GTPase, li jinterixxi mal-kumpless mTORC1 biex jikkawża l-attivazzjoni tiegħu. L-attivazzjoni ta' mTORC1 twassal għal tnaqqis tas-sinjali mill-kaskata tal-kinasi, inkluż l-attivazzjoni tal-kinasi S6. Fis-sindromu - tat-TSC, mutazzjonijiet bla attivazzjoni fil-ġenu ta' TSC1 jew ta' TSC2 iwasslu għat-tiswir ta' amartoma madwar il-ġisem.

Effikaċja klinika u sigurtà

Angjomijolipoma renali assoċjata ma' TSC

EXIST-2 (studju CRAD001M2302), studju randomizzat, ikkontrollat f'fażi III sar sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Votubia f'pazjenti jew b'TSC flimkien ma' angjomijolipoma renali (n=113). Kien meħtieġ il-preżenza ta' mill-inqas angjomijolipoma waħda ta' ≥ 3 cm fl-itwal dijametru billi jintuża CT/MRI (imsejjes fuq evalwazzjoni radjoloġika lokali) sabiex wiehed ikun jista' jiehu sehem.

L-endpoint primarju ta' effikaċja kien ir-rata ta' rispons tal-angjomijolipoma skont konsulta radjoloġika ċentrali indipendenti. L-analizi kienet stratifikata billi ntuzaw antiepilettici li jqanqlu l-enzimi b'mod randomizzat (iva/le).

Endpoints sekondarji ewlenin kienu jinkludu żmien sal-progressjoni tal-angjomijolipoma u r-rata ta' rispons tal-feriti tal-ġilda.

Total ta' 118-il pazjent kienu randomizzati, 79 għal Votubia 10 mg kuljum u 39 għal placebo. L-età medjana kienet ta' 31 sena (medda: 18 sa 61 sena; 46.6% kienu <30 sena mas-shubija), 33.9% kienu rġiel, u 89.0% kineu Kawkażjati. Mill-pazjenti msieħba, 83.1% kellhom angjomijolipoma ≥ 4 cm (28.8% ≥ 8 cm), 78.0% kellhom angjomijolipoma bilaterali, u 39.0% kellhom embolizzazzjoni renali/nefrektomija mgħoddija; 96.6% kellhom feriti fil-ġilda fil-linja bażi u 44.1% kellhom SEGAs maħsuba (mill-inqas ≥ 1 cm fl-itwal dijametru).

Ir-riżultati wrew li l-oġettiv primarju b'rabta mar-rispons totali tal-angjomijolipoma ntlahaq b'rati ta' rispons totali ta' 41.8% (95% CI: 30.8, 53.4) għall-grupp mogħti Votubia mqabbel ma' 0% (95% CI: 0.0, 9.0) għall-grupp mogħti placebo ($p < 0.0001$) (Tabella 4).

Pazjenti li fil-bidu kienu ġew ittrattati bi placebo thallew jaqilbu għal everolimus fi żmien il-progressjoni tal- angjomijolipoma u mal-konferma li l-kura b'everolimus kienet superjuri għall-kura bil-placebo. Fiż-żmien tal-analizi finali (4 snin wara l-aħħar għażla tal-pazjenti b'mod arbitrarju), it-tul medju tal-esponiment għal everolimus kien 204.1 ġimgħat (medda 2-278). L-aħjar rata ta' rispons totali għall-angjomijolipoma kien żdied għal 58.0% (95% CI: 48.3, 67.3), b'rata ta' mard stabbli ta' 30.4 % (Tabella 4).

Fost il-pazjenti kkurati b'everolimus waqt l-istudju, ma ġie rappurtat l-ebda każ ta' nefrektomija relatat mal-angjomijolipoma u ġie rappurtat każ wiehed biss ta' embolizzazzjoni tal-kliewi.

Tabella 4 EXIST-2 - Rispons tal-aġġomijolipoma

		Analizi primarja ³		Analizi finali ⁴
		Votubia n=79	Plaċebo n=39	Votubia n=112
Analizi primarja				
Rata ta' rispons tal-aġġomijolipoma^{1,2} – %		41.8	0	58.0
95% CI		30.8, 53.4	0.0, 9.0	48.3, 67.3
L-aħjar rispons tal-aġġomijolipoma globalment – %				
Rispons		41.8	0	58.0
Marda stabbli		40.5	79.5	30.4
Progressjoni		1.3	5.1	0.9
Mhux evalwabbli		16.5	15.4	10.7
¹	Skont konsulta radjoloġika ċentrali indipendenti			
²	Ir-risponsi tal-aġġomijolipoma kienu kkonferamti permezz ta' scan ripetuti. Ir-rispons kien definit bħala: $\geq 50\%$ tnaqqis fit-total ta' volum tal-aġġomijolipoma relattiv għal-linja bażi, flimkien ma' nuqqas ta' aġġomijolipoma ġdida ≥ 1.0 ċm fl-itwal dijametru, flimkien ma' nuqqas ta' żieda fil-volum tal-kliewi $>20\%$ min-nadir, flimkien ma' assenza ta' grad ≥ 2 ta' fsada b'rabta mal-aġġomijolipoma.			
³	Analizi primarja għall-perjodu <i>double blind</i>			
⁴	L-analizi finali tinkludi pazjenti li qalbu l-kura mill-grupp tal-plaċebo; tul medjan ta' espożizzjoni għal everolimus ta' 204.1 ġimġhat			

Kienu osservati effetti konsistenti fuq ir-rata ta' rispons tal-aġġomijolipoma b'rabta mat-trattament fost is-sottogruppi evalwati (i.e. użu ta' antiepilettiċi li jinduċu l-enzimi kontra n-nuqqas ta' użu ta' antiepilettiċi li jinduċu l-enzimi, sess, età u razza) waqt l-analizi tal-effikaċja finali.

Fl-analizi finali, it-tnaqqis fil-volum ta' aġġomijolipoma tjeib bil-kura fit-tul b'Votubia. Fil-ġimġhat 12, 96 u 192, $\geq$ ġie rreġistrat 30% tnaqqis fil-volum ta' 75.0%, 80.6% u 85.2% tal-pazjenti ttrattati, rispettivament. Bl-istess mod, fl-istess punti taż-żmien, ġie rreġistrat tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-volum f' 44.2%, 63.3% u 68.9% tal-pazjenti ttrattati, rispettivament.

Iż-żmien medju tal-progressjoni tal-aġġomijolipoma kien ta' 11.4 xhur fil-grupp mogħti l-plaċebo u ma ntlahaqx fil-grupp mogħti everolimus (HR 0.08; 95% CI: 0.02, 0.37; $p < 0.0001$). Il-progressjonijiet kienu osservati fi 3.8% tal-pazjenti fil-grupp mogħti everolimus imqabbel mal-grupp 20.5% tal-grupp mogħti plaċebo. Rati stmati liberi mill-progressjoni fis-6 xahar kienu 98.4% għall-grupp mogħti everolimus u ta' 83.4% għall-grupp mogħti l-plaċebo. Fl-analizi finali, il-ħin medjan għall-progressjoni tal-aġġomijolipoma ma ntlahaqx. Il-progressjonijiet tal-aġġomijolipoma ġew irreġistrati f' 14.3% tal-pazjenti. L-istima tar-rati mingħajr progressjoni tal-aġġomijolipoma f' 24 xahar u fi 48 xahar kienu 91.6% u 83.1%, rispettivament.

Fl-analizi primarja, kienu osservati feriti fil-ġilda b'rati ta' rispons ta' 26.0% (95% CI: 16.6, 37.2) fost il-grupp mogħti Votubia u 0% (95% CI: 0.0, 9.5) fost il-grupp mogħti plaċebo ($p = 0.0002$). Fl-aħħar nett, il-rata tar-rispons tal-feriti fil-ġilda kien żdied għal 68.2% (95% CI: 58.5, 76.9). Pazjent wiehed irrapporta rispons kliniku komplut ta' feriti fil-ġilda u ma kien hemm l-ebda pazjent li esperjenza mard progressiv bħala l-aqwa rispons.

Waqt analizi esploratorja ta' pazjenti bit-TSC mal-aġġomijolipoma li kellhom ukoll is-SEGA, ir-rata tar-rispons tas-SEGA (proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fil-volumi tal-leżjoni fil-mira fin-nuqqas ta' kien 10.3% fil-fergħa tal-everolimus fil-analizi primarja (apparagun mal-fatt li l-ebda rispons ma ġie rrappurtat fit-13-il pazjent magħżula b'mod arbitrarju għall-plaċebo b'leżjoni tas-SEGA fil-linja bażi) u żdied għal 48.0% fl-analizi finali.

Analizi post-hoc fost is-sottogrupp ta' EXIST-2 (studju CRAD001M2302) li saret fi zmien l-analizi primarja wriet li r-rata ta' rispons ta' anġjomijolipoma tonqos għal taht il-massimu ta' 5 ng/ml (Tabella 5).

Tabella 5 EXIST-2 - Rati ta' rispons ta' anġjomijolipoma skont il-kategorija zmien- C_{min} medja, fl-analizi primarja

Kategorija zmien- C_{min} medja	Numru ta' pazjenti	Rata ta' rispons	Intervall ta' kunfidenza ta' 95%
≤5 ng/ml	20	0.300	0.099, 0.501
>5 ng/ml	42	0.524	0.373, 0.675
Differenza ¹		-0.224	-0.475, 0.027

¹ Id-differenza hi ta' "≤5 ng/ml" minus ">5 ng/ml"

SEGA assoċjata ma' TSC

Studju f'fażi III fost pazjenti b' SEGA

L-istudju dwar Votubia kontra l-plaċebo f'fażi III EXIST-1 (Studju CRAD001M2301), randomizzat, *double-blind*, multicentriku, sar fost pazjenti b' SEGA, irrappreżentat mill-età. Il-pazjenti nġażlu bl-addoċċ bi proporzjon ta' 2:1 sabiex jingħataw jew Votubia jew plaċebo ekwivalenti. Kienet meħtieġa mill-inqas il-preżenza ta' ferita waħda SEGA ≥1.0 ċm fl-itwal dijametru billi ntuża l-MRI (imsejjes fuq evalwazzjoni radjoloġika lokali) sabiex il-pazjent seta' jissieheb fl-istudju. Barra minn hekk, kienu meħtieġa sensiela ta' evidenzi radjoloġiċi ta' tkabbir SEGA, il-preżenza ta' ferita ġdida ta' SEGA ≥1 ċm fl-itwal dijametru, jew idroċefalus ġdid jew li jiggrava sabiex il-pazjent seta' jissieheb fl-istudju.

L-*endpoint* primarju ta' effikaċja kienet ir-rata ta' rispons ta' SEGA msejsa fuq konsulta radjoloġika ċentrali. L-analizi kienet stratifikata permezz ta' antipilettiċi li jinduċu l-enzima waqt ir-randomizzazzjoni (iva/le).

L-*endpoints* sekondarji ewlenin skont ordni ġerarkika ta' valutazzjoni kienu jinkludu l-bidla assoluta fil-frekwenza totali ta' episodji ta' attakki għal kull 24 siegħa ta' EEC mil-linja bażi sal-24 ġimgha, zmien sal-progressjoni ta' SEGA, u rata ta' rispons ta' feriti fil-ġilda.

Total ta' 117-il pazjent ingħażlu bl-addoċċ, 78 ingħataw Votubia u 39 plaċebo. Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu ġeneralment ibbilanċjati sew fid-dawl tal-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi u tal-istorja ta' terapija kontra SEGA mogħtija fl-imġhod. Fil-popolazzjoni totali, 57.3% tal-pazjenti kienu rġiel u 93.2% kienu Kawkasi. L-età medjana tal-popolazzjoni totali kienet ta' 9.5 snin (firxa ta' età għall-grupp ta' Votubia: 1.0 sa 23.9; firxa ta' età għall-grupp ta' plaċebo: 0.8 sa 26.6), 69.2% tal-pazjenti kellhom età ta' 3 sa <18-il sena 17.1% kellhom <3 snin meta ddaħhlu fl-istudju.

Fost il-pazjenti msieħba, 79.5% kellhom SEGAs bilaterali, 42.7% kellhom ≥ miż-2 leżjonijiet SEGA mixtieqa, 25.6% kellhom tkabbir inferjuri, 9.4% kellhom evidenza ta' invażjoni parenkimali profonda, 6.8% kellhom evidenza radjografika ta' idroċefalus, u 6.8% kellhom operazzjoni b'rabta ma' SEGA fl-imġhod. 94.0% kellhom feriti fil-ġilda fil-linja bażi u 37.6% kellhom leżjonijiet ta' anġjomijolipoma tal-fwied mixtieqa (mill-inqas anġjomijolipoma waħda ta' ≥1 ċm fl-itwal dijametru).

Id-dewmien medjan tat-trattament waqt l-istudju *blinded* kien ta' 9.6 xhur (medda: bejn 5.5 u 18.1) fost pazjenti mogħtija Votubia u ta' 8.3 xhur (medja: bejn 3.2 u 18.3) fost dawk mogħtija plaċebo.

Ir-riżultati wrew li Votubia kien superjuri għall-plaċebo fl-*endpoint* primarju tal-aħjar rispons shiħ ta' SEGA ($p < 0.0001$). Ir-rati ta' rispons kienu ta' 34.6% (95% CI: 24.2, 46.2) fost il-grupp mogħti Votubia mqabbel ma' 0% (95% CI: 0.0, 0.0) fost il-grupp mogħti plaċebo (Tabella 6). Barra minn hekk, it-8 pazjenti kollha fil-grupp mogħti Votubia li kellhom evidenza radjografika ta' idroċefalus fil-linja bażi kellhom tnaqqis fil-volum ventrikulari.

Il-pazjenti inizjalment ikkurati bi placebo thallew jaqilbu għal everolimus fiż-żmien tal-progressjoni ta' SEGA u wara rikonoxximent li t-trattament b'everolimus kien superjuri għal trattament bi placebo. Il-pazjenti kollha li ngħataw mill-inqas doża waħda ta' everolimus ġew segwiti sakemm twaqqf il-prodott mediċinali jew sakemm tlesta l-istudju. Fiż-żmien tal-analiżi finali, id-dewmien medjan tal-esponiment fost dawn il-pazjenti kollha kien ta' 204.9 ġimghat (firxa: 8.1 sa 253.7). L-aħjar rata ta' rispons shiħ ta' SEGA żdiedet għal 57.7% (95% CI: 47.9, 67.0) fl-analiżi finali.

L-ebda pazjent ma kellu bżonn intervent mediku għal SEGA matul il-perjodu kollu tal-istudju.

Tabella 6 EXIST-1 - Rispons SEGA

	Analizi primarja ³			Analizi finali ⁴
	Votubia N=78	Placebo N=39	valur-p	Votubia N=111
Rata ta' rispons SEGA ^{1,2} – (%)	34.6	0	<0.0001	57.7
95% CI	24.2, 46.2	0.0, 9.0		47.9, 67.0
L-aħjar rispons shiħ ta' SEGA – (%)				
Rispons	34.6	0		57.7
Marda stabbli	62.8	92.3		39.6
Progressjoni	0	7.7		0
Mhux evalwabbli	2.6	0		2.7

¹ Skont konsulta radjoloġika ċentrali indipendenti

² Ir-risponsi SEGA kienu kkonferanti permezz ta' scans ripetuti. Ir-rispons kien definit bħala: $\geq 50\%$ tat-tnaqqis fit-total ta' volum ta' SEGA relattiv għal-linja bażi, flimkien ma' aggravar bla beda dubju ta' leżjonijiet ta' SEGA mhux mixtieqa, flimkien ma' nuqqas ta' SEGA ġdida ta' ≥ 1 ċm fl-itwal dijametru, flimkien ma' idroċefalus ġdid jew li ggrava.

³ Analizi primarja għall-perjodu *double-blind*

⁴ L-analiżi finali tinkludi l-pazjenti li qalbu mill-grupp mogħti l-placebo; dewmien medjan tal-esponiment għal everolimus ta' 204.9 ġimghat

Kien osservat trattament konsistenti fost is-sottogruppi kollha analizzati (i.e. l-użu ta' antiepilettiċi li jinduċu l-enzimi kontra n-nuqqas ta' użu ta' antiepilettiċi li jinduċu l-enzimi, is-sess u l-età) fl-analiżi primarja.

Matul il-perjodu *double-blind*, it-tnaqqis tal-volum ta' SEGA kien evidenti fl-ewwel 12-il ġimgha mit-trattament b'Votubia: 29.7% (22/74) tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-volum u 73.0% (54/74) kellhom tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fil-volum. Tnaqqis sostenibbli kien evidenti fl-24 ġimgha, 41.9% (31/74) tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ u 78.4% (58/74) tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fil-volum ta' SEGA.

Fil-popolazzjoni kkurata b'everolimus (N=111) tal-istudju, inkluzi pazjenti li qalbu mill-grupp tal-placebo, ir-rispons għal tumor, li beda sa minn kmieni wara 12-il ġimgha fuq everolimus, kien sostnut f'mument aktar tard. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' mill-inqas 50% fil-volum ta' SEGA kien ta' 45.9% (45/98) u 62.1% (41/66) fil-ġimghat 96 u 192 wara l-bidu tat-trattament b'everolimus. Bl-istess mod, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' mill-inqas 30% fil-volum ta' SEGA kien ta' 71.4% (70/98) u 77.3% (51/66) fil-ġimghat 96 u 192 wara l-bidu tat-trattament b'everolimus.

Analizijiet tal-ewwel *endpoint* sekondarju primarju, it-tibdil fil-frekwenza tal-attakki, kien inkonklussiv; għaldaqstant, minkejja l-fatt li dehru riżultati pożittivi għaž-żewġ *endpoints* (żmien sal-progressjoni ta' SEGA u rata ta' rispons ta' feriti fil-ġilda), ma setgħux jiġu ddikkjarati bħala formalment sinjifikanti statistikament.

Iż-żmien medjan ta' SEGA msejjes fuq il-konsulta radjoloġika ċentrali ma ntlahaqx fl-ebda grupp ta' trattament. Il-progressjonijiet kienu osservati biss fil-grupp mogħti l-placebo (15.4%; $p=0.0002$). Ir-rati stmati hielas mill-progressjoni fis-6 xahar kienu 100% għall-grupp mogħti Votubia u ta' 85.7% għall-grupp mogħti l-placebo. Is-segwitu fit-tul tal-pazjenti randomizzati għal everolimus u tal-pazjenti randomizzati għal placebo, li minn hemm 'il quddiem qalbu għal everolimus, wera reazzjonijiet durabbli.

Fil-mument tal-analiżi primarja, Votuba wera titjib sinjifikanti klinikament fir-rispons ta' feriti tal-ġilda ($p=0.0004$) b'rati ta' rispons ta' 41.7% (95% CI: 30.2, 53.9) għall-grupp mogħti Votubia u ta' 10.5% (95% CI: 2.9, 24.8) għall-grupp mogħti l-placebo. Fl-analiżi finali, ir-rata ta' rispons tal-lezjonijiet tal-ġilda żdiedet għal 58.1% (95% CI: 48.1, 67.7).

Studju f'fażi II fost pazjenti b' SEGA

Sar studju prospettiv u *open-label*, fuq grupp ta' pazjenti f'fażi II (Studju CRAD001C2485) sabiex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' Votubia f'pazjenti b' SEGA. Evidenza radjoloġika ta' sensiela ta' tkabbir ta' SEGA kienet meħtieġa biex wiehed seta' jiddaħħal fl-istudju.

Tibdil fil-volum ta' SEGA matul is-6 xhur ewlenin tul il-fażi ta' trattament, kif evalwat permezz ta' konsulta radjoloġika ċentrali indipendenti, kien l-*endpoint* primarju tal-effikaċja. Wara l-fażi tat-trattament primarju, il-pazjenti setgħu jiddaħħlu f'fażi estensiva fejn il-volum ta' SEGA kien evalwat kull 6 xhur.

B'kollox, 28 pazjent ingħataw trattament b' Votubia; l-età medja kienet ta' 11-il sena (firxa ta' 3-34), 61% rġiel, 86% Kawkażjaċi. Tlettax-il pazjent (46%) kellhom SEGA sekondarja iżgħar, inkluż 12 fil-ventrikolu kontrolaterali.

Il-volum primarju ta' SEGA tnaqqas fis-6 xahar meta mqabbel mal-linja bażi ($p<0.001$ [ara Tabella 7]). L-ebda pazjent ma żviluppa feriti ġodda, aggravar tal-idroċefalus jew zieda fil-pressure intrakranjali, u hadd ma kellu bżonn ta' resezzjoni kirurġika jew terapija oħra għal SEGA.

Tabella 7 Bidla fil-volum primarju ta' SEGA matul iż-żmien

Volum SEGA (cm ³)	Konsulta ċentrali indipendenti						
	Linja bażi n=28	6 Xahar n=27	12-il Xahar n=26	24 Xahar n=24	36 Xahar n=23	48 Xahar n=24	60 Xahar n=23
Volum tat-tumur primarju							
Medja	2.45	1.33	1.26 (1.526)	1.19	1.26	1.16	1.24
(devjazzjoni standard)	(2.813)	(1.497)		(1.042)	(1.298)	(0.961)	(0.959)
Medjan	1.74	0.93	0.84	0.94	1.12	1.02	1.17
Medda	0.49 - 14.2 3	0.31 - 7. 98	0.29 - 8.18	0.20 - 4.6 3	0.22 - 6.5 2	0.18 - 4.1 9	0.21 - 4.3 9
Tnaqqis mil-linja bażi							
Medja		1.19	1.07 (1.276)	1.25	1.41	1.43	1.44
(devjazzjoni standard)		(1.433)		(1.994)	(1.814)	(2.267)	(2.230)
Medjan		0.83	0.85	0.71	0.71	0.83	0.50
Medda		0.06 - 6. 25	0.02 - 6.05	-0.55 - 9.6 0	0.15 - 7.7 1	0.00 - 10. 96	-0.74 - 9.8 4
Tnaqqis perċentwali mil-linja bażi, n (%)							
≥50%		9 (33.3)	9 (34.6)	12 (50.0)	10 (43.5)	14 (58.3)	12 (52.2)
≥30%		21 (77.8)	20 (76.9)	19 (79.2)	18 (78.3)	19 (79.2)	14 (60.9)
>0%		27 (100.0)	26 (100.0)	23 (95.8)	23 (100.0)	23 (95.8)	21 (91.3)
L-ebda		0	0	0	0	1 (4.2)	0
bidla							
Żieda		0	0	1 (4.2)	0	0	2 (8.7)

Il-qawwa u l-konsistenza tal-analiżi primarja twiežnu bil:-

- bidla fil-volum primarju ta' SEGA skont l-evalwazzjoni tal-investigatur lokali ($p < 0.001$), b'75.0% u 39.3% tal-pazjenti jesperjenzaw tnaqqis ta' $\geq 30\%$ u $\geq 50\%$, rispettivament
- tibdil fil-volum totali ta' SEGA skont konsulta ċentrali indipendenti ($p < 0.001$) jew l-evalwazzjoni tal-investigatur lokali ($p < 0.001$).

Pazjent wieħed laħaq il-kriterji speċifikati minn qabel b'risq is-suċċess tat-trattament (tnaqqis ta' $> 75\%$ mill-volum ta' SEGA) u twaqqaf għal fit mit-terapija ta' prova; madanakollu, it-tkabbir mill-għdid ta' SEGA kien evidenti fil-valutazzjoni li jmiss, wara 4.5 xhur u t-trattament reġa' nbeda.

Viżiti regolari fit-tul li damu għaddejjin madwar 67.8 xhur (medda: bejn 4.7 u 83.2) urew effikaċja sostenibbli.

Studji oħrajn

Stomatite hi l-aktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Skont studju magħmul wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq fost grupp wieħed ta' nisa li kellhom kanċer fis-sider avanzat wara l-menopawża (N=92), ingħata trattament topiku b'dexamethasone 0.5 mg/5ml soluzzjoni orali mingħajr alkoħol mogħtija bħala likwidu għat-tlahliħ tal-ħalq (4 darbiet kuljum għall-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament) lil pazjenti mat-tneġġija tat-trattament b'Afinitor (everolimus, 10 mg/jum) flimkien ma' exemestane (25 mg/jum) sabiex tonqos l-inċidenza u l-gravità ta' stomatite. L-inċidenza ta' stomatite fi Grad ≥ 2 fit-8 ġimgħat kienet ta' 2.4% (n=2/85 pazjenti evalwabbli) li kienet inqas minn dik irrappurtata storikament. L-inċidenza ta' stomatite fi Grad 1 kienet ta' 18.8% (n=16/85) u ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' stomatite fi Grad 3 jew 4. Il-profil ta' sigurtà shiħ f'dan l-istudju kien konsistenti ma' dak stabbilit għal everolimus f'ambjent ta' onkoloġija u TSC, hlief għal żieda żgħira fil-frekwenza ta' kandidijasi orali li kienet irrappurtati fi 2.2% (n=2/92) tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Votubia f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-aġġomijolipoma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Votubia f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-epilessija refrattorja assoċjata ma' TSC (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l-oġġla konċentrazzjonijiet (C_{max}) ta' everolimus jintlaħqu f'hin medju ta' siegħa wara għoti ta' 5 u 10 mg everolimus kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawm jew ma' iklja ħafifa mingħajr xaham. C_{max} hija fi proporzjon mad-doża bejn id-doži ta' 5 u 10 mg. Everolimus huwa substrat u implitur moderat ta' PgP.

Effett tal-ikel

F'individwi b'saħħithom, ikliet li fihom ħafna xaham naqqsu l-esponiment sistemiku għal pilloli Votubia 10 mg (kif imkejjel mill-AUC) bi 22% u l-oġġla konċentrazzjonijiet fid-demm C_{max} b'54%. Ikliet bi ftit xaham naqqsu l-AUC bi 32% u s- C_{max} bi 42%.

F'individwi b'saħħithom, it-teħid ta' doża waħda ta' 9 mg (3 x 3 mg) ta' pilloli li jinxtardu ta' Votubia f'sospensjoni, ikliet li fihom ħafna xaham naqqsu l-AUC bi 11.7% u l-oġġla konċentrazzjoni fid-demm C_{max} b'59.8%. Ikliet bi ftit xaham naqqsu l-AUC b'29.5% u C_{max} b'50.2%.

L-ikel, madankollu, deher li ma kellux effett fuq il-profil ta' konċentrazzjoni u ħin fil-fażi ta' wara l-assorbiment 24 siegħa wara d-doża ta' kwalunkwe forma ta' dożaġġ.

Bijodisponibbiltà/bijoekwivalenza relattiva

Fi studju dwar il-bijodisponibbiltà relattiva, l-AUC $0-\infty$ ta' pilloli b'5 x 1 mg everolimus meta mogħtija bħala sospensjoni fl-ilma kienet ekwivalenti għal pilloli b'5 x 1 mg everolimus mogħtija bħala pilloli sħaħ, u s- C_{max} ta' pilloli everolimus 5 x 1 mg f'sospensjoni kien ta' 72% tal-pilloli sħaħ b'5 x 1 mg everolimus.

Fi studju dwar il-bijoekwivalenza, l-AUC $0-\infty$ ta' pillola li tinxtared ta' 5 mg meta mogħtija bħala sospensjoni fl-ilma kienet ekwivalenti għal pilloli sħaħ b'5 x 1 mg everolimus, u s- C_{max} tal-pillola li tinxtared ta' 5 mg bħala sospensjoni kien ta' 64% tal-pilloli sħaħ b'5 x 1 mg everolimus.

Distribuzzjoni

Il-proporzjon ta' everolimus fid-demm u fil-plażma, li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni fuq firxa ta' 5 sa 5,000 ng/ml, huwa minn 17% sa 73%. Madwar 20% tal-konċentrazzjoni ta' everolimus fid-demm sħiħ jinsab fil-plażma ta' pazjenti bil-kanċer li ngħataw 10 mg Votubia kuljum. L-irbit ma' proteini tal-plażma huwa ta' madwar 74% kemm f'individwi b'saħħithom kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. F'pazjenti b'tumuri solidi avanzati l- V_d kien ta' 191 l għal kompartment ċentrali li jidher u 517 l għal kompartment periferali li jidher.

Studji mhux kliniċi fil-firien jindikaw:

- Assorbiment mgħaġġel ta' everolimus fil-moħħ segwit b'effluss kajman
- Il-metaboliti radjuattivi ta' [3H] everolimus ma jgħaddux b'qawwa mill-barriera li tifred il-moħħ mid-demmm.
- Penetrazzjoni ta' everolimus fil-moħħ li tiddependi mid-doża, u dan hu konsistenti mal-ipoteżi ta' saturazzjoni tal-pompa ta' effluss preżenti fiċ-ċelloli kapillari endoteljali tal-moħħ.
- L-ġhoti flimkien tal-inibitur ta' PgP, ċiklosporin, isahħaħ l-espożizzjoni ta' everolimus fil-kortiċi tal-moħħ, u dan hu konsistenti mal-inibizzjoni ta' PgP fil-barriera li tifred il-moħħ mid-demmm.

M'hemmx *data* klinika dwar id-distribuzzjoni ta' everolimus fil-moħħ tal-bniedem. Studji mhux kliniċi fil-firien juru distribuzzjoni fil-moħħ wara l-ġhoti kemm mill-vina kif ukoll oralment.

Bijotrasformazzjoni

Everolimus huwa substrat ta' CYP3A4 u PgP. Wara ġhoti mill-halq, everolimus huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola fid-demmm tal-bniedem. Sitt metaboliti ewlenin ta' everolimus kienu osservati fid-demmm tal-bniedem, inklużi tliet metaboliti monoidroksilati, żewġ prodotti idrolitiċi ċirku miftuħ u konjugat phosphatidylcholine ta' everolimus. Dawn il-metaboliti kienu identifikati wkoll fl-ispeċi ta' annimali użati fi studji ta' tossiċità, u wrew attività ta' madwar 100 darba anqas minn everolimus innifsu. Għal din ir-raġuni, everolimus huwa kkunsidrat li jikkontribwixxi għall-biċċa l-kbira tal-attività farmakoloġika globali.

Eliminazzjoni

Il-medja CL/F ta' everolimus wara doża ta' 10 mg kuljum f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati kienet ta' 24.5 l/siegha. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni hija ta' madwar 30 siegha.

Ma saru l-ebda studji speċifiċi dwar it-tneħħija f'pazjenti morda bil-kanċer; madankollu, hija disponibbli *data* minn studji f'pazjenti bi trapjanti. Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' everolimus immarkat bir-raġġi flimkien ma' ciclosporin 80% tar-radjuattività kienet irkuprata mill-ippurgar, filwaqt li 5% kienet imneħħija mal-awrina. Is-sustanza oriġinali ma kinetx osservata fl-awrina jew fl-ippurgar.

Farmakokinetika fl-istat fiss

Wara l-ġhoti ta' everolimus f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l- $AUC_{0-\tau}$ fl-istat fiss kienet fi proporzjon mad-doża fuq il-firxa ta' doża bejn 5 u 10 mg kuljum. L-istat fiss inkiseb fi żmien ġimagħtejn. Is- C_{max} huwa fi proporzjon mad-doża bejn id-doži ta' 5 u 10 mg. t_{max} jseħħ minn siegha sa sagħtejn wara li tingħata d-doża. Kien hemm korrelazzjoni sinifikanti bejn l- $AUC_{0-\tau}$ u l-konċentrazzjoni fil-livell l-aktar baxx tagħha fl-istat fiss qabel ingħatat id-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-farmakokinetika ta' Votubia ġew stmati f'żewġ studji b'doża waħda ta' pilloli Votubia mill-halq fi 8 u 34 individwu adult b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fl-ewwel studju, l-AUC medja ta' everolimus fi 8 individwi b'indeboliment moderat tal-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh B) kienet id-doppju ta' dik osservata fi 8 individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fit-tieni studju ta' 34 individwu b'funzjoni tal-fwied indebolita differenti imqabbla ma' individwi normali, kien hemm żidiet ta' 1.6, 3.3, u 3.6 drabi fl-esponiment (i.e. AUC_{0-inf}) għal individwi b'indeboliment hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u qawwi (Child-Pugh C) tal-fwied, rispettivament.

Simulazzjonijiet ta' farmakokinetika b'hafta dozi ssostni r-rakkomandazzjonijiet ta' għoti ta' dozi lill-individwi b'indeboliment tal-fwied abbażi tal-istat ta' Child-Pugh tagħhom.

Ibbażat fuq ir-riżultati taż-żewġ studji, aġġustament fid-doża huwa rrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 170 pazjent b'tumuri solidi avanzati, l-ebda influwenza sinifikanti ta' tneħħija tal-kreatinina (25-178 ml/min) ma kienet osservata fuq is-CL/F ta' everolimus. Indeboliment tal-kilwa wara trapjant (firxa ta' tneħħija tal-kreatinina minn 11-107 ml/min) m'affettwatx il-farmakokinetika ta' everolimus f'pazjenti bi trapjanti.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti b'SEGA, is- C_{min} ta' everolimus kien bejn wiehded u ieħor proporzjonali għad-doża skont il-firxa tad-doża minn 1.35 mg/m² sa 14.4 mg/m².

F'pazjenti b'SEGA, il-medja ġeometrika tal-valuri tas- C_{max} normalizzati għal doża ta' mg/m² f'pazjenti li għandhom <10 snin u 10-18-il sena kienu anqas b'54% u b'40%, rispettivament, minn dawk osservati fost l-adulti (>18-il sena), li jissuġġerixxi li t-tneħħija ta' everolimus kien oghla f'pazjenti iżgħar. *Data* limitata minn pazjenti li għandhom <3 snin (n=13) turi li t-tneħħija normalizzata tal-BSA hi madwar darbtejn iktar f'pazjenti b'BSA baxx (BSA ta' 0.556 m²) milli fl-adulti. Għaldaqstant wiehded jassumi li l-pazjenti li għandhom <3 snin jistgħu jilhqqu qagħda stabbli aktar malajr (ara s-sezzjoni 4.2 dwar id-doži rrakkomandati).

Il-farmakokinetiċi ta' everolimus ma ġewx studjati f'pazjenti li għandhom inqas minn sena. Madanakollu, hu rrapportat li l-attività ta' CYP3A4 titnaqqas mat-twelid u tiżdied matul l-ewwel sena ta' ħajja, li jista' jaffettwa t-tneħħija tal-prodott f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tinkludi 111-il pazjent b'SEGA li għandhom bejn 1.0 u 27.4 snin (inkluż 18-il pazjent li għandhom bejn sena u anqas minn 3 snin b'BSA ta' bejn 0.42 m² u 0.74 m²) uriet li t-tneħħija tal-BSA normalizzata hu normalment oghla f'pazjenti iżgħar. Simulazzjonijiet tal-mudell farmakokinetiku fil-popolazzjoni wrew li d-doża inizjali ta' 7 mg/m² tkun meħtieġa sabiex jinkiseb C_{min} meta tingħata doża ta' bejn 5 u 15 ng/ml f'pazjenti iżgħar minn 3 snin. Għaldaqstant, hi rrakkomandata doża oghla li tibda minn 7 mg/m² għal pazjenti li għandhom bejn sena u anqas minn 3 snin b'SEGA (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Fi stima farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti morda bil-kanċer, ma kienet osservata l-ebda influwenza sinifikanti tal-età (27-85 sena) fuq it-tneħħija orali ta' everolimus.

Etniċità

Tneħħija orali (CL/F) tixxiebah fil-pazjenti Ġappuniżi u Kawkażiċi morda bil-kanċer u b'funzjonijiet tal-fwied jixxiebhu. Fuq bażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, tneħħija orali (CL/F) hija ta' madwar 20% oghla f'pazjenti suwed bi trapjant.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil mhux kliniku ta' sigurtà ta' everolimus kien stmat fil-ġrieden, fil-firien, fi ħnieżer ta' razza żgħira, fix-xadini u fil-fniek. L-organi fil-mira ewlenija kienu s-sistemi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (deġenerazzjoni tubulari tat-testikoli, tnaqqis fl-ammont tal-isperma fl-epididymis u atrofiya tal-utru) f'diversi speċi; il-pulmuni (żieda fil-makrofaġi tal-alveoli) fil-ġrieden u l-firien; il-frixa (degranulazzjoni u vakulazzjoni ta' ċelluli tal-exocrine f'xadini u ħnieżer ta' razza żgħira, rispettivament, u deġenerazzjoni ta' ċelluli islets f'xadini), u l-ġhajnejn (opaċitajiet tal-lenti fil-linja ta' sutura anterjuri) fil-firien biss. Tibdiliet żgħar fil-kliwi deħru fil-far (taħrix ta' lipofuscin relatat mal-eetà fl-epitelju tubulari, żieda fl-idronefrozi) u fil-ġurdien (taħrix ta' feriti li diġà hemm). Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fil-kliwi fix-xadini jew fil-ħnieżer ta' razza żgħira.

Everolimus deher li jharrax b'mod spontanju mard li jkun hemm digà (mijokardite kronika fil-firien, infezzjoni tal-plażma u l-qalb bil-virus coxsackie fix-xadini, infestazzjoni b'coccidia fl-apparat gastrointestinali tal-hnieżer żgħar, ġrieħi fil-ġilda fil-ġrieden u x-xadini). Dawn is-sejbiet kienu ġeneralment osservati fil-livelli tal-esponiment sistemiku fil-firxa tal-esponiment terapewtiku jew f'livell oġhla, bl-eċċezzjoni tas-sejbiet fil-firien, li seħħew f'esponiment anqas minn dak terapewtiku minhabba distribuzzjoni għolja fit-tessuti.

Fi studju ta' fertilità tar-raġel fil-firien, il-morfoloġija tat-testikoli kienet affettwata f'doża ta' 0.5 mg/kg u aktar, u l-motilità tal-isperma, l-għadd ta' sperma, u l-livelli ta' testosterone fil-plażma kienu mnaqqsa f'doża ta' 5 mg/kg, li hija fil-firxa ta' esponiment terapewtiku u li kkawżat tnaqqis fil-fertilità tar-raġel. Kien hemm evidenza ta' riversibilità.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali l-fertilità femminili ma kinitx affettwata. Madankollu, doži orali ta' everolimus f'firien femminili ta' ≥ 0.1 mg/kg (madwar 4% tal-AUC₀₋₂₄ siegħa f'pazjenti li jirċievu d-doża ta' 10 mg kuljum) wasslu għal żidiet fit-telf tal-fetu qabel l-impjantazzjoni.

Everolimus għadda għal ġol-plaċenta u kien tossiku għall-fetu. Fil-firien, everolimus ikkawża tossiċità tal-fetu/embriju f'esponiment sistemiku anqas mil-livell terapewtiku. Dan intwera bħala mortalità u piż tal-fetu mnaqqas. L-inċidenza ta' varjazzjonijiet skelettrali u malformazzjonijiet (eż. sternu mixquq) żdiedet f'doži ta' 0.3 u 0.9 mg/kg. Fil-fniek, it-tossiċità tal-embriju kienet evidenti bħala żieda ta' risorbimenti tard.

Waqf studji fuq it-tossiċità fuq firien żgħażaġh, it-tossiċità sistemika kienet tinkludi tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem, fil-konsum tal-ikel, u dewmien fil-kisba ta' xi aspetti ewlenin ta' żvilupp, bi rkupru shiħ jew parzjali wara t-twaqqif tad-dożaġġ. Jidher li m'hemmx differenza sinifikanti fejn tidhol is-sensittività tal-annimali żgħażaġh għar-reazzjonijiet avversi ta' everolimus imqabbla mal-annimali adulti, hlief, possibbilment, għal sejba relatata speċifikament mal-lenti fil-firien (fejn l-annimali żgħar deheru li huma aktar suxxettibbli). Studju dwar it-tossiċità f'xadini żgħażaġh ma weriex xi tossiċità rilevanti.

Studji ta' tossiċità tal-ġeni li inkludew punti aħharin ta' tossiċità tal-ġeni rilevanti ma wrew l-ebda evidenza ta' attività klastoġenika jew mutagenika. L-għoti ta' everolimus sa sentejn ma indikax potenzjal onkoġeniku fil-ġrieden u l-firien sal-oġhla doži, li jikkorrispondu rispettivament għal 4.3 u 0.2 drabi l-esponiment kliniku stmat.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Butylated hydroxytoluene (E321)
Magnesium stearate
Lactose monohydrate
Hypromellose
Crospovidone type A
Lactose anhydrous

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Aluminju/poliamide/aluminju/folja mtaqqba ta' doża waħda tal-PVC li fiha 10 x 1 pilloli.

Votubia 2.5 mg pilloli

Pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 100 x 1 pillola.

Votubia 5 mg pilloli

Pakketti li fihom 30 x 1 jew 100 x 1 pillola.

Votubia 10 mg pilloli

Pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 100 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Mhux magħruf kemm hu l-assorbiment ta' everolimus permezz ta' espożizzjoni topikali. Għaldaqstant daww li jipprovdur l-kura huma mhegga sabiex jevitaw kuntatt mas-sospensjoni. L-idejn għandhom jinhaslu sew qabel u wara t-thejjija tas-sospensjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Votubia 2.5 mg pilloli

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg pilloli

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg pilloli

EU/1/11/710/006-008

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 Settembru 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 23 Lulju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu
Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu
Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu
Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu

Kull pillola li tinxtered fiha 1 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha 0.98 mg lactose.

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu

Kull pillola li tinxtered fiha 2 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha 1.96 mg lactose.

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu

Kull pillola li tinxtered fiha 3 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha 2.94 mg lactose.

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu

Kull pillola li tinxtered fiha 5 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha 4.90 mg lactose.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered.

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu

Pilloli minn bojod sa kemxejn fl-isfar, tondi u ċatti ta' dijametru ta' madwar 7.1 mm, b'ġenb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'"D1" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu

Pilloli minn bojod sa kemxejn fl-isfar, tondi u ċatti ta' dijametru ta' madwar 9.1 mm, b'ġenb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'"D2" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 3 mg li jinxterdu

Pilloli minn bojod sa kemxejn fl-isfar, tondi u ċatti ta' dijametru ta' madwar 10.1 mm, b'ġenb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'“D3” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 5 mg li jinxterdu

Pilloli minn bojod sa kemxejn fl-isfar, tondi u ċatti ta' dijametru ta' madwar 12.1 mm, b'ġenb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'“D5” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Attakki epilettiċi refrattorji assoċjata mal-kumpless sklerożi tuberoża (TSC)

Votubia hu indikat bħala trattament miżjud għal pazjenti li għandhom sentejn jew aktar li l-attakki epilettiċi tat-tip parzjali tagħhom, b'ġeneralizzazzjoni sekondarja jew mingħajrha huma assoċjati ma' - TSC.

Astroċitoma subependimali b'ċellula ġganta (SEGA) assoċjata ma' - TSC

Votubia huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom SEGA assoċjata ma' -TSC u jeħtieġu intervent terapewtiku imma li ma jistgħux ikunu operati.

L-evidenza tisseejes fuq analiżi tal-bidla fil-volum ta' SEGA. Barra minn hekk il-benefiċċju kliniku, bħalma hu t-titjib tas-sintomi b'rabta mal-marda, ma ntweriex.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Votubia għandu jinbeda minn tabib li għandu l-esperjenza fejn jidhlu t-trattament ta' pazjenti b'TSC u l-monitoraġġ ta' pilloli terapewtiċi.

Pożoloġija

Jista' jkun hemm bżonn ta' titrazzjoni għaqlija biex jinkiseb l-aħjar effett terapewtiku. Id-doži li se jkunu ttollerati u effettivi jvarjaw bejn il-pazjenti. Terapija antiepilettika konkomitanti tista' taffettwa l-metabolizmu ta' everolimus u tista' twassal għal din il-varjanza (ara sezzjoni 4.5).

Id-doża mogħtija tkun individwalizzata skont is-Superfiċje tal-Ġisem (BSA) billi tintuża l-formula Dubois, fejn il-piż (W) hu f'kilogrammi u l-għoli (H) hu f'ċentimetri:

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

Id-doża inizjali u mixtieqa permezz tal-inqas konċentrazzjonijiet f' SEGA assoċjata ma' TSC

Id-doża inizjali rrakkomandata għal Votubia għat-trattament ta' pazjenti b' SEGA hi ta' 4.5 mg/m². Hi rrakkomandata doża oġġla li tibda minn 7 mg/m² għal pazjenti li għandhom minn sena sa anqas minn 3 snin skont is-simulazzjonijiet farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.2). Wieħed jista' jhallat qawwiet differenti tal-pilloli li jinxterdu Votubia sabiex tinkiseb id-doża mixtieqa.

Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi b' SEGA huma konsistenti ma' dawk għall-popolazzjoni adulta b' SEGA, hlief għal pazjenti li għandhom minn sena sa anqas minn 3 snin, u dawk b'indeboliment tal-fwied (ara s-sezzjoni “Indeboliment tal-fwied” hawn taħt u sezzjoni 5.2).

Id-doża inizjali u mixtieqa permezz tal-inqas konċentrazzjonijiet f'TSC b'epilessiji refrattorji
Id-doża inizjali rrakkomandata għal Votubia għat-trattament ta' pazjenti b'epilessiji qed tidher f'Tabella 1. Wieħed jista' jhallat qawwiet differenti ta' Votubia pilloli li jinxterdu sabiex tinkiseb id-doża mixtieqa.

Tabella 1 Id-doża inizjali ta' Votubia għal pazjenti b'TSC u b'attakki epilettiċi refrattorji

Età	Doża inizjali mingħajr l-għoti flimkien tal-induttur CYP3A4/PgP	Doża inizjali mal-għoti flimkien tal-induttur CYP3A4/PgP
<6 snin	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 snin	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Id-dożi rrakkomandati għal pazjenti pedjatriċi b'attakki epilettiċi huma konsistenti ma' daww għall-popolazzjoni adulta, hlief għal pazjenti li għandhom bejn sentejn u anqas minn 6 snin (ara Tabella 1 hawn fuq), u daww b'indeboliment epatiku (ara s-sezzjoni "Indeboliment tal-fwied" hawn taħt u sezzjoni 5.2).

Monitoraġġ tad-doża

Wieħed għandu jevalwa l-inqas konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demem sħiħ mill-inqas darba fil-ġimgħa wara li jtnieda t-trattament. Id-doża għandha tiżdied bil-mod il-mod sabiex jinkisbu l-inqas konċentrazzjonijiet minn 5 għal 15 ng/ml. Id-doża tista' tiżdied sabiex toghla l-inqas konċentrazzjoni skont il-firxa mixtieqa sabiex tinkiseb effikaċja ottimali, sugġetta għat-tollerabbiltà.

Titrazzjoni

Għandha ssir titrazzjoni tad-dożi individwalizzati billi tiżdied id-doża b'żidiet minn 1 sa 4 mg sabiex tinkiseb l-inqas konċentrazzjoni mixtieqa b'risq rispons kliniku ottimali. Għandhom jittqiesu l-effikaċja, is-sigurtà, u t-terapija konkometanti, u l-inqas konċentrazzjoni kurrenti meta wieħed jippjana għat-titrazzjoni tad-doża. It-titrazzjoni tad-doża individwalizzata tista' tissegjes fuq proporzjon sempliċi:

$$\text{Id-doża l-ġdida ta' everolimus} = \text{id-doża kurrenti} \times (\text{il-konċentrazzjoni mixtieqa} / \text{il-konċentrazzjoni kurrenti})$$

Pereżempju, id-doża kurrenti ta' pazjent skont il-BSA hi ta' 4 mg b'konċentrazzjoni ta' 4 ng/ml fi stat wieqaf. Sabiex tinkiseb il-konċentrazzjoni mixtieqa li taqbeż l-inqas limitu tas- $C_{\min}$ ta' 5 ng/ml, eż. 8 ng/ml, id-doża l-ġdida ta' everolimus għandha tkun ta' 8 mg (żieda ta' 4 mg mid-doża kurrenti ta' kuljum).

Monitoraġġ fit-tul

Għal pazjenti b'TSC li għandhom SEGA, għandha ssir evalwazzjoni tal-volum ta' SEGA madwar 3 xhur wara t-tnedija tat-terapija b'Votubia, u wara jsir aġġustament tad-doża billi jittqiesu t-tibdiliet fil-volum ta' SEGA, l-inqas konċentrazzjoni korrispondenti, u t-tollerabbiltà.

Għal pazjenti b'TSC li għandhom SEGA u pazjenti b'TSC u b'epilessiji refrattorja, għaladarba tintlaħaq doża stabbli, l-inqas konċentrazzjonijiet għandhom ikunu mmonitorati kull 3 sa 6 xhur fil-pazjenti b'tibdil fi--l-BSA, jew kull 6 sa 12-il xhur f'pazjenti li għandhom BSA-stabbli, għal kemm idum it-trattament.

It-trattament għandu jkompli sakemm jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm tiżviluppa tossiċità inaċċettabbli

Jekk doża ma tittiħidx, il-pazjent m'għandux jiehu doża żejda, iżda għandu jiehu d-doża preskritta li jkun imiss bħas-soltu.

Agġustamenti tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

L-immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati gravi jew intollerabbli jista' jkollu bżonn tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni temporanja tat-terapija b'Votubia. Għar-reazzjonijiet avversi ta' Grad 1, normalment mhux meħtieġ agġustament tad-doża. Jekk ikun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża, id-doża rrakkomandata hi ta' madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Għal tnaqqis fid-doża taħt l-inqas qawwa disponibbli, wieħed għandu jikkunsidra l-ghoti tad-doża darba iva u darba le.

Tabella 2 tagħti fil-qosor ir-rakkomandazzjonijiet għal agġustament fid-doża skont reazzjonijiet avversi speċifiċi (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

Tabella 2 Rakkomandazzjonijiet dwar agġustament tad-doża b'Votubia

Reazzjoni Avversa	Gravità ¹	Agġustament tad-doża b'Votubia
Pulmonite mhux infettiva	Grad 2	Ikkunsidra t-twaqqif tat-terapija sa ma jitjiebu s-sintomi għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Waqqaf it-trattament jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 4 ġimgħat.
	Grad 3	Waqqaf Votubia sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1. Ikkunsidra li terġa' tagħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Jekk jerga' jkun hemm tossiċità fi Grad 3, ikkunsidra li tieqaf.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
Stomatite	Grad 2	Waqqaf temporanjament id-doża sakemm dak li jkun ma jirkuprax għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda agħti Votubia bl-istess doża. Jekk jerga' jkun hemm stomatite fi Grad 2, waqqaf id-doża sakemm jitjeb f' $\leq$ Grad 1. Erga' ibda Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 3	Interrompi temporanjament id-doża sakemm dak li jkun ma jirkuprax għal $\leq$ Grad 1. Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
Tossiċitajiet oħrajn mhux ematoloġiċi (eskluzi episodji metaboliċi)	Grad 2	Jekk it-tossiċità hi tollerabbli, mhux meħtieġ agġustament tad-doża. Jekk it-tossiċità ssir intollerabbli, interrompi temporanjament id-doża sakemm jirkupra għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ma jkunx hemm irkupru f' $\leq$ grad 1. Ikkunsidra li terġa' tagħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel. Jekk jerga' jkun hemm tossiċità fi grad 3, ikkunsidra li tieqaf.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
Episodji metaboliċi (eż. iperglicemija, dislipidemija)	Grad 2	Mhux meħtieġ agġustament tad-doża.
	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament. Erga' ibda Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.

Tromboċitopenija	Grad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ma jkunx hemm titjib $f \leq$ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia bl-istess doża.
	Grad 3 & 4 ($<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
Newtropsenija	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża.
	Grad 3 ($<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia bl-istess doża.
	Grad 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
Newtropsenija febrili	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1.25 \times 10^9/l$) u ma jkunx hemm deni. Erga' agħti Votubia b'madwar 50% anqas mid-doża ta' kuljum mogħtija qabel.
	Grad 4	Waqqaf Votubia.
¹ Il-gradazzjoni mogħtija skont in-National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Monitoraġġ tad-doża terapewtika

Huwa **meħtieġ** monitoraġġ tad-doża terapewtika tal-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-dem, billi tintuża analiżi kimika vvalidata. Għandha ssir evalwazzjoni tal-inqas konċentrazzjonijiet mill-inqas ġimgħa wara d-doża inizjali, wara kull bidla fid-doża jew fil-forma farmaċewtika, wara t-tneċċja ta' jew bidla fl-ġħoti flimkien ta' inibituri ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) jew wara kwalunkwe bidla fl-istat tal-fwied (Child-Pugh) (ara "Indeboliment tal-fwied" hawn taħt u sezzjoni 5.2). Għandha ssir evalwazzjoni tal-inqas konċentrazzjonijiet ġimgħtejn sa 4 ġimgħat wara t-tneċċja jew il-bidla fl-ġħoti flimkien ta' indutturi ta' CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5) minhabba li ż-żmien ta' degradazzjoni naturali tal-eżimi indotti għandu jkun ikkunsidrat. Fejn hu possibbli, għandhom jintużaw l-istess analiżi u laboratorju biex isir monitoraġġ tal-medicina terapewtika matul it-trattament.

Qlib mill-forom farmaċewtiċi

Votubia hu disponibbli f'żewġ forom farmaċewtiċi: pilloli u pilloli li jinxterdu. Il-pilloli Votubia u l-pilloli li jinxterdu Votubia **m'għandhomx** jintużaw minflok xulxin. Iż-żewġ forom farmaċewtiċi m'għandhomx jingħataw flimkien sabiex tintlaħaq id-doża mixtieqa. Għandha tintuża l-istess forma farmaċewtika b'mod konsistenti, kif jixraq għall-indikazzjoni ttrattata.

Meta taqleb minn forma farmaċewtika għall-oħra, id-doża għandha tkun aġġustata għall-eqreb milligramma tal-qawwa tal-forma farmaċewtika l-ġdida u għandha titqies l-inqas konċentrazzjoni ta' everolimus mill-inqas ġimgħa wara (ara "Monitoraġġ tad-doża terapewtika" hawn fuq).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti li għandhom <18 -il sena:

Votubia mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti <18 -il sena b'SEGA jew b'attakki epilettiċi refrattorji u b'indeboliment tal-fwied.

Pazjenti li għandhom ≥ 18 -il sena:

- Indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A): 75% tad-doża inizjali rrakkomandata kkalkulata abbażi tal-BSA (imnaqqsa jew miżjuda sal-eqreb doża disponibbli)
- Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B): 50% tad-doża inizjali rrakkomandata kkalkulata abbażi tal-BSA (imnaqqsa jew miżjuda sal-eqreb doża disponibbli)
- Indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh C): Votubia huwa rakkomandat biss jekk il-benefiċċju mixtieq huwa akbar mir-riskju. F'dan il-każ, 25% tad-doża kkalkulata bbażata fuq il-BSA (imnaqqsa jew miżjuda sal-eqreb doża disponibbli) m'għandhiex tingabeż.

Il-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' everolimus fid-demm shiħ għandhom jiġu stmati mill-inqas ġimgha wara kwalunkwe bidla fl-istat epatiku (Child-Pugh).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-profil farmakokinetiku ta' Votubia fit-tfal b'età inqas minn sena b'TSC li għandhom SEGA ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-profil farmakokinetiku ta' Votubia ma ġewx determinati fi tfal taħt l-età ta' sentejn b'TSC u b'attakki epilettiċi refrattorji. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjoni 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Ir-riżultati tal-istudju kliniku ma wrew ebda impatt ta' Votubia fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tal-pubertà.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Votubia jrid jingħata mill-ħalq darba kuljum dejjem fl-istess ħin, mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

Il-pilloli li jinxterdu Votubia għandhom jittieħdu biss bħala sospensjoni u m'għandhomx jinbelgħu shaħ, jingħamdu, jew jitfarrku. Is-sospensjoni tista' tithejja jew permezz ta' siringa orali jew f'tazza żgħira. Wieħed għandu joqgħod attent biex jara li tittiehed id-doża shiħa.

Is-sospensjoni għandha tiġi amministrata minnufih wara t-thejjija. Jekk ma tingħatax fi żmien 30 minuta mill-preparazzjoni meta tintuża siringa orali jew 60 minuta meta tintuża tazza żgħira, is-sospensjoni għandha tintrema u għandha tithejja sospensjoni ġdida (ara sezzjoni 6.3). Biex titħallat għandu jintuża ilma biss.

Għal aktar tagħrif dwar l-immaniġġar, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal derivattivi ta' rapamycin jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pulmonite mhux infettiva

Pulmonite mhux infettiva hija effett tal-klassi tad-derivattivi ta' rapamycin, inkluż everolimus. Każijiet ta' pulmonite mhux infettiva (inkluż mard tal-interstizju tal-pulmun) ġew deskritti bħala komuni hafna f'pazjenti li qed jieħdu everolimus f'sitwazzjonijiet ta' karċinoma avanzata taċ-ċellula renali (RCC) (ara sezzjoni 4.8). Xi każijiet kienu qawwija u f'okkażjonijiet rari l-pazjent miet. Dijanjosi ta' pulmonite mhux infettiva għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi respiratorji mhux speċifiċi bħalma huma ipoksja, effużjoni fil-plewra, sogħla jew qtugħ ta' nifs, u li f'dawn il-pazjenti kawżi infettivi, neoplastiċi u kawżi oħra mhux mediċinali kienu esklużi permezz ta' investigazzjonijiet xierqa. Infezzjonijiet opportunistiċi bħal pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP - *pneumocystis jirovecii* (carinii) *pneumonia*) għandhom jiġu esklużi fid-dijanjosi differenzjali ta' pulmonite mhux infettiva (ara s-sezzjoni "Infezzjonijiet" hawn taħt).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi respiratorji godda jew dawk li jmorru għall-aġġar.

Pazjenti li jiżviluppaw tibdil radjologiku li jissuġġerixxi pulmonite mhux infettiva, u li f'it li xejn għandhom sintomi, jistgħu jkomplu l-kura b'Votubia mingħajr aġġustamenti fid-doża. Jekk is-sintomi jkunu moderati, għandu jiġi kkunsidrat li titwaqqaf il-kura sakemm is-sintomi jaqilbu għall-aħjar. L-użu ta' kortikosteroidi jista' jkun indikat. Votubia jista' jerga' jinbada b'doża kuljum ta' madwar 50% anqas mid-doża mogħtija qabel.

Għal każijiet fejn is-sintomi ta' pulmonite mhux infettiva huma qawwija, kura b'Votubia għandha titwaqqaf u l-użu ta' kortikosteroidi jista' jkun indikat sakemm is-sintomi kliniċi jfiequ. Votubia jista' jerga' jinbada b'doża kuljum ta' madwar 50% anqas mid-doża mogħtija qabel u dan skont iċ-ċirkustanzi kliniċi individwali.

Għal pazjenti li jehtieġu l-użu ta' kortikosteroidi għall-kura ta' pulmonite mhux infettiva, tista' tiġi kkunsidrata profilassi għal pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP).

Infezzjonijiet

Everolimus għandu effetti immunosoppressivi u jista' jippreddisponi l-pazjenti għal infezzjonijiet bil-batterji, bil-fungu, bil-viruses jew bil-protozoan, inklużi infezzjonijiet b'patogeni opportunistiċi (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet lokalizzati u sistemici, inkluż pulmonite, u infezzjonijiet oħrajn bil-batterji, infezzjonijiet invażivi bil-fungu bħal aspergillozi, kandidjasi jew pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) u infezzjonijiet bil-viruses, inklużi attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B, kienu deskritti f'pazjenti li qed jieħdu everolimus. Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu qawwija (eż. wasslu għal sepsi [inkluż xokk settiku], insuffiċjenza respiratorja jew epatika) u xi kultant fatali f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba u l-pazjenti għandhom ikunu konxji taż-żieda fir-riskju ta' infezzjoni b'Votubia. Infezzjonijiet diġà eżistenti għandhom jiġu kkurati kif xieraq u għandhom ikunu riżolti b'mod sħiħ qabel ma tibda l-kura b'Votubia. Meta jieħu Votubia, wieħed għandu jkun viġilanti għas-sintomi u s-sinjali ta' infezzjoni, jekk issir dijanosi ta' infezzjoni, għandu jibda minnufih b'kura xierqa u jikkunsidra li jwaqqaf Votubia għal ftit jew għal kollox.

Jekk issir dijanjosi ta' infezzjoni invażiva sistemika tal-fungu, il-kura b'Votubia għandha titwaqqaf fil-pront u għal dejjem, u l-pazjent għandu jingħata kura xierqa kontra l-fungu.

Każijiet ta' pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li rċewu everolimus. PJP/PCP tista' tkun assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi jew sustanzi immunosoppressivi oħra. Għandha tiġi kkunsidrata profilassi għal PJP/PCP meta jkun meħtieġ l-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi jew ta' sustanzi immunosoppressivi oħra.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kienu osservati (ara sezzjoni 4.3) reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva minhabba sintomi marbuta ma' everolimus fosthom, imma mhux biss, anafilassi, qtugħ ta' nifs, fawra, uġiġh fis-sider jew angjodema (eż. nefha fil-passaġġi tal-arja jew fl-ilsien, bi problemi respiratorji jew le).

L-użu flimkien ta' inibituri tal-enzima li tikkonverti l-angjotensin (ACE)

Il-pazjenti li qed jieħdu fl-istess hin terapija b'inibitur ta' ACE (eż. ramipril) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' angjodema (eż. nefha tal-passaġġi tal-arja jew tal-ilsien, b'indeboliment respiratorju jew le) (ara sezzjoni 4.5).

Stomatite

Stomatite, inkluż ulċeri fil-ħalq u mukożite orali, hi l-aktar reazzjoni avversa komuni rrapportata f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). L-istomatite tidher l-aktar fi żmien 8 ġimghat ta' trattament. Skont studju magħmul fost grupp wiehed ta' pazjenti li kellhom kanċer fis-sider wara l-menopawża ttrattati b'Afinitor (everolimus) flimkien ma' exemestane jidher li soluzzjoni orali ta' kortikosteroidi mingħajr alkoħol, mogħtija bħala likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq matul l-ewwel 8 ġimghat ta' trattament, taf tnaqqas l-inċidenza u l-gravità ta' stomatite (ara sezzjoni 5.1). Għaldaqstant, l-immaniġġjar tal-istomatite jaf jinkludi użu profilattiku (f'adulti) u/jew terapewtiku ta' kura topikali, bħalma hi soluzzjoni orali ta' kortikosteroidi mingħajr alkoħol bħala likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq. Madanakollu prodotti li fihom l-alkoħol, hydrogen peroxide, jodju u derivattivi mis-sagħtar għandhom jiġu evitati minħabba li jistgħu jharrxu l-kundizzjoni. Hu rrakkomandat monitoraġġ u trattament għal infezzjoni bil-fungu, b'mod speċjali f'pazjenti li qegħdin jiġu ttrattati bi prodotti mediċinali abbażi ta' steroidi. Sustanzi kontra l-fungu m'għandhomx jintużaw sakemm ma tkunx saret dijanjosi ta' infezzjoni bil-fungu (ara sezzjoni 4.5).

Emorraġija

Kienet rrapportata każijiet serji ta' emorraġija, xi drabi b'riżultat fatali, f'pazjenti ttrattati b'everolimus f'sitwazzjoni onkoloġika. Ma kenx irrappurtati każijiet serji ta' emorraġija tal-kliewi f'sitwazzjoni ta' TSC.

Wiehed għandu joqgħod attent f'pazjentji li qed jiehdu Votubia, b'mod partikulari matul l-użu flimkien ta' sustanzi attivi magħrufin li jaffettwaw il-funzjoni tal-plejtlits jew li jistgħu jżidu r-riskju ta' emorraġija kif ukoll f'pazjenti bi storja ta' disturbi ta' fsada. Professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u pazjenti għandhom joqgħdu b'għajnejhom miftuħa għal sinjali u sintomi ta' fsada matul il-perjodu tat-trattament, b'mod speċjali jekk ikun hemm tlaqqiġ ta' fatturi ta' riskju għal emorraġija.

Episodji ta' insuffiċjenza tal-kliewi

Kienet osservata każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliewi (inkluża insuffiċjenza akuta tal-kliewi), uħud b'riżultat fatali, f'pazjenti ttrattati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi fil-pazjenti, b'mod partikulari f'dawk il-pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju addizzjonali li jistgħu jxekklu aktar il-funzjoni tal-kliewi.

Testijiet tal-laboratorju u monitoraġġ

Funzjoni tal-kliewi

Żidiet, ġeneralment hġief, fil-livelli tal-kreatinina fis-serum, u tal-proteinuria kienet rrapportata f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi, inkluż kejl tan-nitroġenu tal-urea fid-demem (BUN), tal-proteina urinarja jew kreatinina fis-serum, huwa rrakkomandat qabel il-bidu tal-kura b'Votubia u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Zokkor fid-demem

Iperglicemija kienet rrapportata f'pazjenti li jiehdu Votubia (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ taz-zokkor fis-serum waqt is-sawm huwa rrakkomandat qabel ma tinbeda kura b'Votubia u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem. Huwa rrakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti meta Votubia jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jinduċu iperglicemija. Meta hu possibbli l-aħjar kontroll taz-zokkor għandu jinkiseb qabel ma pazjent jinbeda fuq Votubia.

Lipidi fid-demem

Dislipidimja (inkluż iperkolesterolimja u ipertrigliceridimja) kienet irrappurtata f'pazjenti li jiehdu Votubia. Huwa rrakkomandat ukoll li jkun hemm monitoraġġ tal-kolesteroli u t-trigliceridi fid-demem qabel il-bidu ta' terapija b'Votubia u perjodikament wara dan, kif ukoll ġestjoni b'terapija medika xierqa.

Parametri ematoloġiċi

Emoglobina, limfoċiti, newtrofili u plejtlits imnaqqsa ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-ġhadd tad-demem shih huwa rrakkomandat qabel ma tinbeda l-kura b'Votubia u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Interazzjonijiet

L-ġhoti flimkien ma' impedituri u indutturi ta' CYP3A4 u/jew il-pompa ta' effluss ta' ħafna mediċini tal-glikoproteina P (PgP) għandhom jiġu evitati. Jekk ma jistax jiġi evitat li CYP3A4 **moderat** u/jew l-impeditur jew l-induttur PgP jingħataw flimkien, l-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ ta' everolimus tal-konċentrazzjonijiet minimi u jista' jkun hemm bżonn li tkun aġġustata d-doża ta' Votubia (ara sezzjoni 4.5).

Meta l-kura tingħata flimkien ma' impedituri **potenti** ta' CYP3A4/PgP din twassal għal żieda kbira fil-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demem (ara sezzjoni 4.5). S'issa m'hemm informazzjoni biżżejjed sabiex tkun issuggerita x'doża għandha tingħata f'din is-sitwazzjoni. Għaldaqstant, mhuwiex irrakkomandat li tingħata kura b'Votubia flimkien ma' impedituri **potenti**.

Wiehed għandu joqgħod attent meta Votubia jittiehed flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li jittieħdu mill-ħalq b'indiċi terapewtiku dejjaq minħabba l-potenzjal ta' interazzjonijiet bejn il-mediċini. Jekk Votubia jittiehed flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li jittieħdu mill-ħalq b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż. pimozone, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine, derivati ta' ergot alkaloids jew carbamazepine), il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal effetti mhux mixtieqa deskritti fl-informazzjoni dwar il-prodott tas-substrat ta' CYP3A4 mogħti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Votubia mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti:

- ta' **≥18-il sena b'SEGA jew b'attakki epilettiċi refrattorji** u fl-istess hin indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh C) sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).
- ta' **<18-il sena b'SEGA jew b'attakki epilettiċi refrattorji** u fl-istess hin indeboliment tal-fwied (Child-Pugh A, B u C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tilqim

L-użu ta' tilqim b'mikrobi ħajjin għandu jiġi evitat waqt kura b'Votubia (ara sezzjoni 4.5). F'każ ta' pazjenti pedjatriċi li ma jkūnux trattament immedjat, qed jingħata l-parir li jingħataw is-sensiliet kollha ta' tilqimiet b'mikrobi ħajjin maħsuba għat-tfal qabel ma titnieda terapija skont il-linji gwida lokali ta' trattament.

Kumplikazzjonijiet biex ifiequ l-feriti

In-nuqqas ta' fejqan ta' feriti huwa effett tal-klassi tad-derivattivi ta' rapamycin, inkluż Votubia. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jintuża Votubia fil-perijodu ta' madwar l-operazzjoni.

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Kumplikazzjonijiet tat-terapija bir-radjazzjoni

Reazzjonijiet għar-radjazzjoni serji u severi (fosthom esofagite mir-radjazzjoni, pnemonite mir-radjazzjoni u ħsara lill-ġilda mir-radjazzjoni), inkluż każijiet fatali, kienu rrapportati meta everolimus ittiehed waqt, jew ftit wara, terapija bir-radjazzjoni. Għalhekk wiehed għandu joqghod attent għall-żieda qawwija ta' potenza fit-tossicità mir-radjuterapija f'pazjenti li jiehdu everolimus f'relazzjoni temporali mill-qrib mat-terapija bir-radjazzjoni.

Barra dan, sindrome ta' recall tar-radjazzjoni (RRS) kien irrapportat f'pazjenti li jiehdu everolimus li rċewew terapija bir-radjazzjoni fl-imghoddi. F'każ ta' RRS, wiehed għandu jqis li jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament b'everolimus.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Everolimus huwa substrat għal CYP3A4, u huwa wkoll substrat u impeditur moderat ta' PgP. Għalhekk, l-assorbiment u t-tneħħija sussegwenti ta' everolimus jistgħu jkunu influwenzati minn prodotti li jaffettwaw CYP3A4 u/jew PgP. *In vitro*, everolimus huwa impeditur kompetittiv ta' CYP3A4 u impeditur imħallat ta' CYP2D6.

F'Tabella 3 hawn taht hemm lista ta' interazzjonijiet magħrufa u teoretiċi ma' impedituri u indutturi magħżula ta' CYP3A4 u PgP.

Impedituri ta' CYP3A4 u PgP li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus

Sustanzi li mhumiex impedituri ta' CYP3A4 jew ta' PgP jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demmi billi jnaqqsu l-metaboliżmu jew l-effluss ta' everolimus minn ċelluli intestinali.

Indutturi ta' CYP3A4 u PgP li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus

Sustanzi li huma indutturi ta' CYP3A4 jew PgP jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demmi billi jżidu l-metaboliżmu jew l-effluss ta' everolimus minn ċelluli intestinali.

Tabella 3 Effetti ta' sustanzi attivi ohrajn fuq everolimus

Sustanza attiva skont l-interazzjoni	Interazzjoni - Bidla fl-AUC/C _{max} ta’ Everolimus Proporzjon medju ġeometriku (firxa osservata)	Rakkomandazzjonijiet fejn jidhol l-ghoti flimkien
Impedituri qawwija ta’ CYP3A4/PgP		
Ketoconazole	AUC ↑15.3 drabi (firxa 11.2-22.5) C _{max} ↑4.1 drabi (firxa 2.6-7.0)	Mhuwiex irrakkomandat li tingħata kura b’Votubia flimkien ma’ impedituri qawwija.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda qawwija fil-konċentrazzjoni ta’ everolimus.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		

Impedituri moderati ta' CYP3A4/PgP		
Erythromycin	AUC ↑4.4 drabi (firxa 2.0-12.6) C _{max} ↑2.0 drabi (firxa 0.9-3.5)	Oqghod attent meta ma tistax tevita milli taghti flimkien impedituri moderati ta' CYP3A4 jew impedituri ta' PgP. Jekk il-pazjenti jehtiegu li jingħataw ukoll impeditur moderat ta' CYP3A4 jew ta' PgP, naqqas id-doża ta' kuljum b'madwar 50%. Jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas aktar id-doża sabiex wiehed jikkontrolla r-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-inqas konċentrazzjonijiet ta' everolimus għandhom ikunu evalwati mill-inqas ġimgħa wara li jiżdied inibitur moderat ta' CYP3A4 jew PgP moderat. Jekk l-inibitur moderat jitwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas tlieta sa hamest ijiem (hin medju tal-eliminazzjoni għall-inibituri moderati użati bl-aktar mod komuni), qabel id-doża ta' Votubia titregġa' lura għad-doża użata qabel ma bdew jingħataw flimkien. L-inqas konċentrazzjoni ta' everolimus għandha tkun evalwata mill-inqas ġimgħa wara (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Imatinib	AUC ↑ 3.7 drabi C _{max} ↑ 2.2 drabi	
Verapamil	AUC ↑3.5 drabi (firxa 2.2-6.3) C _{max} ↑2.3 drabi (firxa 1.3-3.8)	
Ciclosporin orali	AUC ↑2.7 drabi (firxa 1.5-4.7) C _{max} ↑1.8 drabi (firxa 1.3-2.6)	
Cannabidiol (inibitur tal-PgP)	AUC ↑ 2.5 darbiet C _{max} ↑ 2.5 darbiet	Jekk l-inibitur moderat jitwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas tlieta sa hamest ijiem (hin medju tal-eliminazzjoni għall-inibituri moderati użati bl-aktar mod komuni), qabel id-doża ta' Votubia titregġa' lura għad-doża użata qabel ma bdew jingħataw flimkien. L-inqas konċentrazzjoni ta' everolimus għandha tkun evalwata mill-inqas ġimgħa wara (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
Fluconazole	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Diltiazem		
Dronedarone	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Amprenavir, fosamprenavir	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Meraq ta' trong jew ikel iehor li jaffettwa s-CYP3A4/PgP	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni (l-effett ivarja hafna).	M'għandhomx jingħataw flimkien.

Indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4		
Rifampicin	AUC ↓63% (firxa 0-80%) C _{max} ↓58% (firxa 10-70%)	Evita li tuża indutturi qawwija ta' CYP3A4 flimkien.
Dexamethasone	Ma gietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	Pazjenti b'SEGA mogħtija indutturi qawwija ta' CYP3A4 konkomitanti jista' jkollhom bżonn żieda fid-doża ta' Votubia sabiex jiksbu l-istess espożizzjoni bhall-pazjenti li mhux qed jiehdu indutturi qawwija.
Mediċini antiepilettiċi (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin)	Ma gietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	Għandha ssir titrazzjoni tad-dożaġġ biex jinkisbu l-inqas konċentrazzjonijiet ta' bejn 5 u 15 ng/ml kif imfisser hawn taħt.
Efavirenz, nevirapine	Ma gietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	Pazjenti b'attakki epilettiċi mogħtija fl-istess ħin indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. enzima li tqanqal mediċini antiepilettiċi bħal carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin) mat-tendija tat-trattament b'everolimus jeħtieġu żieda fid-doża inizjali sabiex jinkisbu l-inqas konċentrazzjonijiet ta' bejn 5 u 15 ng/ml (ara Tabella 1). Għal pazjenti li ma jirċevux indutturi qawwija fl-istess ħin mat-tnedija tat-trattament b'everolimus, l-għoti flimkien jista' jitlob żieda fid-doża ta' Votubia. Jekk il-konċentrazzjonijiet huma taħt il-5 ng/ml, id-doża ta' kuljum tista' toġhla b'żidiet ta' bejn 1 u 4 mg, filwaqt li tiċċekkja l-inqas livell u tevalwa t-tollerabbiltà qabel ma tiżdied id-doża. Iż-żieda ta' induttur qawwi ieħor ta' CYP3A4 fl-istess ħin jista' ma jitlobx aġġustament addizzjonali tad-doża. Evalwa l-inqas livell ta' everolimus ġimagħtejn wara t-tnedija tal-induttur miżjud. Aġġusta d-doża b'żidiet ta' bejn 1 u 4 mg skont il-bżonn sabiex iżżomm l-inqas konċentrazzjoni mixtieqa.

		It-twaqqif ta' wiehed mill-indutturi qawwija ta' CYP3A4 jista' ma jitlobx aġġustament addizzjonali tad-doża. Evalwa l-inqas livell ta' everolimus ġimagħtejn wara t-twaqqif ta' wiehed mill-indutturi qawwija multipli ta' CYP3A4. Jekk l-indutturi qawwija kollha jitwaqqfu, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas tlieta sa hamest ijiem (żmien raġonevoli biex l-induzzjoni tal-enzima titwaqqaf b'mod sinifikanti), qabel id-doża ta' Votubia titreġġa' lura għad-doża użata qabel ma bdew jingħataw flimkien. L-inqas konċentrazzjonijiet ta' everolimus għandhom ikunu evalwati mill-inqas ġimagħtejn sa 4 ġimgħat wara minhabba li ż-żmien ta' degradazzjoni naturali tal-enzimi indotti għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
St John's Wort (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis qawwi fl-espożizzjoni.	Preparazzjonijiet li fihom is-St John's Wort m'għandhomx jintużaw waqt li qed tingħata kura b'everolimus.

Aġenti li l-konċentrazzjoni tagħhom tal-plażma tista' titbiddel b'everolimus

Skont riżultati *in vitro*, il-konċentrazzjonijiet sistemici miksuba wara li nġhatat doża orali ta' 10 mg kuljum ma jgħinix biex ikun hemm impediment ta' PgP, CYP3A4 u CYP2D6. Madanakollu, mhuwiex eskluż li jkun hemm impediment ta' CYP3A4 u ta' PgP fl-imsaren. Studju ta' interazzjoni f'suġġetti b'saħħithom wera li l-ġhoti ta' doża ta' midazolam mill-ħalq, sonda ta' substrat ta' CYP3A, sensitiv, ma' everolimus wassal għal żieda ta' 25% ta' midazolam fis- C_{max} u għal żieda ta' 30% fl-AUC_(0-inf) ta' midazolam. Huwa probabbli li l-effett isehħ minhabba l-impediment ta' CYP3A4 fl-imsaren minn everolimus. Għaldaqstant, everolimus jista' jaffettwa il-bijodisponibbiltà ta' sustanzi mogħtija flimkien mill-ħalq li huma substrati ta' CYP3A4. Madankollu, mhuwiex mistenni effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 mogħtija b'mod sistemiku (ara sezzjoni 4.4).

F'EXIST-3 (Studju CRAD001M2304), Everolimus żied il-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża tal-medicini antiepilettiċi carbamazepine, clobazam, u l-metabolit ta' clobazam N-desmethyloclobazam b'madwar 10%. Iż-żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża ta' dawn il-medicini antiepilettiċi jaf ma tkunx qawwija klinikament, iżda l-aġġustamenti tad-doża għall-medicini antiepilettiċi b'indici terapewtiku dejjaq, eż. carbamazepine, jistgħu jiġu kkunsidrati. Everolimus ma kellu l-ebda impatt fuq il-konċentrazzjonijiet ta' qabel id-doża ta' medicini antiepilettiċi li huma sottostrati ta' CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamate u zonisamide).

L-użu flimkien ta' inibituri ta' ACE

Il-pazjenti li qed jieħdu fl-istess hin terapija b'inibitur ta' ACE (eż. ramipril) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' angioedima (ara sezzjoni 4.4).

Dieta ketoġenika konkomitanti

L-effett ta' dieta ketoġenika jista' jkun medjat permezz ta' inibizzjoni mTOR. Fin-nuqqas ta' tagħrif kliniku, il-possibbiltà ta' effetti addittivi fuq l-avvenimenti avversi ma jistax jiġi eskluż meta everolimus jingħata flimkien ma' dieta ketoġenika.

Tilqim

Ir-rispons immun għat-tilqim jista' jiġi affettwat u, għalhekk, it-tilqim jista' jkollu anqas effett waqt kura b'Votubia. L-użu ta' tilqim ħaj għandu jiġi evitat waqt kura b'Votubia. Eżempji ta' tilqim ħaj huma: it-tilqim tal-influenza għal ġol-imnieher, tal-ħożba, tal-gattone, tar-rubella, tal-poljo mill-ħalq, tal-BCG (Bacillus Calmette-Guérin), tal-yellow fever, tal-ġidri r-riħ, u tat-tifoġde TY21a.

Trattament b'radjazzjoni

Kienet irrappurtata żieda qawwija ta' potenza fit-tossiċità mit-trattament b'radjazzjoni fost pazjenti mogħtija everolimus (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodu mill-aktar effettiv ta' kontraċezzjoni (eż. orali, injezzjoni, metodu ppjantat ta' ta' kontroll tat-twelid ormonali li ma fihix estrogeni, kontraċettivi li fihom il-proġesteronu, isteroktomija, irbit tat-tubi, astinenza totali, metodi ta' barriera, apparat intrauteri [IUD], u/jew sterilizzazzjoni tal-mara/tar-raġel) waqt li jkunu qed jingħataw everolimus, u sa 8 ġimgħat wara li jintemm it-trattament.

Pazjenti rġiel m'għandhomx ma jithallewx milli jippruvaw jagħmlu għat-tfal.

Tqala

M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu ta' everolimus f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva inkluż tossiċità tal-embrijun u tossiċità tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Everolimus mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhux qed jużaw mezzi kontraċettivi.

Treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk everolimus jitneħħiex mal-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, fil-firien, everolimus u/jew il-metaboliti tiegħu jgħaddu b'mod faċli għal ġol-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, nisa li qed jieħdu everolimus m'għandhomx ireddgħu tul it-trattament u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Il-potenzjalità għal everolimus li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhijiex magħrufa, madankollu kien osservat żbilanċ fl-amenorrea sekondarja u fl-ormon luteinizanti assoċjat (LH)/ormon li jstimula l-follikulu f'pazjenti nisa (ara wkoll sezzjoni 5.3 għal osservazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku fuq is-sistema riproduttiva tal-irġiel u n-nisa). Skont sejbiet mhux kliniċi, il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa tista' tkun kompromessa minhabba trattament b'everolimus (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Votubia għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija sabiex joqogħdu attenti huma u jsuqu jew ihaddmu magni jekk iħossu għeja waqt kura b'Votubia.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Tliet studji randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'fażi III, inkluż perijodi ta' kura double-blind u b'tikketta mikxufa u studju mhux randomizzat, b'tikketta mikxufa, b'fergħa waħda f'fażi II jagħtu sehemhom fil-profil ta' sigurtà ġenerali ta' Votubia (n=612, inkluż 409 pazjenti li għandhom <18-il sena; dewmien medjan ta' esponiment ta' 36.8 xhur firxa 0.5 sa 83.2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Din kienet prova randomizzata, *double-blind* ikkontrollata, f'fażi III li tqabbel it-trattament aġġuntiv ta' espożizzjoni baxxa u għolja ta' everolimus (l-inqas medda [LT] ta' 3-7 ng/ml [n=117] u l-ogħla l-inqas [HT] medda ta' 9-15 ng/ml [n=130]) kontra l-placebo (n=119), f'pazjenti b'TSC u attakki epilettici refrattorji tat-tip parzjali mogħtija minn 1 sa 3 mediċini antiepilettici. Id-dewmien medju tal-perjodu double-blind kien ta' 18-il ġimgha. L-esponiment b'dewmien medjan kumulattiv għal Votubia (361 pazjent li hađu tal-inqas doża waħda ta' everolimus) kien ta' 30.4 xhur (firxa 0.5 sa 48.8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Din kienet prova randomizzata, double-blind, ikkontrollata, f'fażi III ta' everolimus (n=79) kontra placebo (n=39) f'pazjenti jew b'TSC flimkien ma' angjomijolipoma renali (n=113) jew limfangjolejomijomatozi sporadika (LAM) flimkien ma' angjomijolipoma renali (n=5). Id-dewmien medjan tal-istudju bi trattament blinded kien ta' 48.1 ġimghat (medda minn 2 sa 115) għal pazjenti mogħtija Votubia u ta' 45.0 ġimghat (medda minn 9 sa 115) għal dawk mogħtija placebo. Id-dewmien medjan kumulattiv tal-esponiment għal Votubia (112-il pazjent li hađu tal-inqas doża waħda ta' everolimus) kien ta' 46.9 xhur (firxa 0.5 sa 63.9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Din kienet prova randomizzata, double-blind, ikkontrollata, f'fażi III ta' everolimus (n=78) kontra placebo (n=39) f'pazjenti b'TSC li għandhom SEGA, irrISPettivament mill-età. Id-dewmien medjan tal-istudju bi trattament blinded kien ta' 52.2 ġimghat (medda minn 24 sa 89) għal pazjenti mogħtija Votubia u 46.6 ġimghat (medda minn 14 sa 88) għal dawk mogħtija placebo. Id-dewmien medjan kumulattiv tal-esponiment għal Votubia (111-il pazjent li hađu tal-inqas doża waħda ta' everolimus) kien ta' 47.1 xhur (firxa 1.9 sa 58.3).
- CRAD001C2485: Dan kien studju prospettiv u *open-label* fuq grupp ta' pazjenti f'fażi II ta' everolimus f'pazjenti b'SEGA (n=28). Id-dewmien medjan tal-esponiment kien ta' 67.8 xhur (firxa 4.7 sa 83.2).

L-avvenimenti avversi kkunsidrati li huma assoċjati mal-użu ta' Votubia (reazzjonijiet avversi), abbażi tal-analiżi u l-valutazzjoni medika tal-avvenimenti avversi kollha rrapportati fl-istudji ta' hawn fuq, huma deskritti hawn taħt.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti (incidenza $\geq 1/10$) minn *data* dwar is-sigurtà miġbura huma (bl-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel): stomatite, deni, nażofaringite, dijarrea, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, rimettar, sogħla, raxx, uġiġh ta' ras, amenorrea, akne, pulmonite, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, sinožite, mestrwazzjoni irregolari, faringite, nuqqas ta' aptit, għeja, iperkolesterolimja u pressjoni għolja.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti fi grad 3-4 (incidenza ta' $\geq 1\%$) kienu pulmonite, stomatite, amenorrea, newtopenija, deni, mestrwazzjoni irregolari, ipofosfatimja, dijarea u ċellulite. Il-gradi jsegwu l-Verżjoni 3.0 u 4.03 ta' CTCAE.

Lista ttabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 4 turi l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi skont tagħrif miġbur minn fost pazjenti mogħtija everolimus fi tliet studji TSC (li jinkludi kemm il-fażi ta' estensjoni *double-blind* u *open-label*, skont fejn japplika). Reazzjonijiet avversi qed jitniżżlu skont is-sistema ta' klassifika tal-organi MEDRA. Il-kategoriji tal-frekwenzi huma ddefiniti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Fi hdan kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi qed jingħataw skont il-gravità, mill-aktar għall-anqas.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrappurtati waqt studji TSC

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Nażofaringite, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, pulmonite ^a , infezzjoni fl-apparat tal-awrina, sinožite, faringite
Komuni	Otite medja, ċellulite, faringite kkawżata minn streptokokki, gastroenterite virali, ġingivite
Mhux komuni	Herpes zoster, sepsi, bronkite virali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni	Anemija, newtopenija, lewkopenija, trombocitopenija, limfopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit, iperkolesterolemija
Komuni	Ipertrigliceridemija, iperlipidemija, ipofosfatemija, iperglicemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Nuqqas ta' rqad, aggressjoni, irritabbiltà
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras
Mhux komuni	Disgweżja
Disturbi vaskulari	
Komuni ħafna	Pressjoni għolja
Komuni	Limfoedima
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Soghla
Komuni	Epistassi, pulmonite
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna	Stomatite ^b , dijarrea, rimettar
Komuni	Stitikezza, tqalligħ, uġiġh addominali, gass, uġiġh fil-ħalq, gastrite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna	Raxx ^c , akne
Komuni	Ġilda xotta, dermatite akneiformi, ħakk, allopeċja
Mhux komuni	Angjoedima
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Rabdomijoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Protenurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni ħafna	Amenorrea ^d , mestrwazzjoni irregolari ^d
Komuni	Menorraġja, ċesta fl-ovarji, emorraġija mill-vaġina
Mhux komuni	Dewmien fil-mestrwazzjoni ^d

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	Deni, għeja
Investigazzjonijiet	
Komuni	Żieda tal-lactate dehydrogenase fid-demem, żieda tal-ormon li jillutenizza fid-demem, tnaqqis fil-piż
Mhux komuni	Żieda tal-ormon li jistimola l-follikoli fid-demem
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Mhux magħruf ^e	Sindrome ta' recall tar-radjażzjoni, żieda qawwiya ta' potenza fit-tossiċità ta' tar-radjażzjoni mir-radjażzjoni
^a	Inkluż pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Jinkludi (komuni ħafna) stomatite, ulċeri fil-ħalq, ulċera bl-aft; (komuni), ulċerazzjoni fl-ilien, ulċerazzjoni fix-xoffa u (mhux komuni) uġiġħ fil-ħanek, glossite
^c	Jinkludi (komuni ħafna) raxx; (komuni) raxx b'eritema, eritema u (mhux komuni) raxx ġeneralizzat, raxx makulo-papulari, raxx makulari
^d	Frekwenza bbażata fuq numru ta' nisa b'età minn 10 sa 55 sena li kienu qed jieħdu t-trattament fid-data miġbura
^e	Reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi, everolimus ġie assoċjat ma' każi serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż b'riżultat fatali. Attivazzjoni mill-ġdid tal-infezzjonijiet hija reazzjoni mistennija matul perijodi ta' immunosuppressjoni.

Waqgħud studji kliniċi u rapporti spontani (mhux mitluba) li daħlu wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, everolimus kien assoċjat ma' episodji ta' insuffiċjenza tal-kliwi (inkluż b'riżultat fatali), proteinuria u żieda fil-kreatinina tas-serum. Huwa rrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi, everolimus kien assoċjat ma' episodji ta' emorragija. F'każijiet rari, kienu osservati riżultati fatali f'sitwazzjoni onkoloġika (ara sezzjoni 4.4). Ma kienux irrappurtati każijiet serji ta' emorragija tal-kliwi f'sitwazzjoni ta' TSC.

Fi studji kliniċi u rapporti spontani ta' wara t-tqegħid fis-suq, everolimus kien assoċjat ma' każijiet ta' pulmonite kkawżata minn pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi oħrajn rilevanti osservati waqt studji kliniċi onkoloġiċi u minn rapporti spontani wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu disfunzjonijiet kardijaka, emboliżmu pulmonari, trombozi fil-vini profonda, nuqqas ta' fejqan tal-feriti u ipergliċemija.

Fi provi kliniċi u f'rapporti spontani ta' wara t-tqegħid fis-suq, angjoedima kienet irrappurtata bi u mingħajr l-użu fl-istess waqt ta' inibituri ta' ACE (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudju piviali f'fażi II, 22 mit-28 pazjent SEGA studjati kienu taħt it-18-il sena u fl-istudju piviali f'fażi III, 101 tal-117-il pazjent b'SEGA studjati kellhom anqas minn 18-il sena. Fi studju piviali f'fażi III f'pazjenti b'TSC u b'attakki epilettiċi refrattorji, 299 minn 366 pazjent studjati kellhom anqas minn 18-il sena. It-tip, il-frekwenza u l-gravità globali tar-reazzjonijiet avversi osservati fit-tfal u fl-adolesxenti kienu ġeneralment konsistenti fl-adulti, hlief fil-każ ta' infezzjonijiet li kienu rrappurtati b'aktar frekwenza u severità fost it-tfal ta' taħt is-6 snin. Total ta' 49 minn 137 pazjent (36%) b'età ta' <6 snin kellhom infezzjonijiet ta' Grad 3/4, meta mqabbla ma' 53 minn 272 pazjent (19%) b'età bejn 6 sa <18-il sena u 27 minn 203 pazjenti (13%) b'età ta' ≥18-il sena. Kienu rapportati żewġ każijiet fatali minhabba infezzjoni f'409 pazjenti b'età ta' <18-il sena li rċevew everolimus.

Anzjani

Fil-ġbir tas-sigurtà tal-onkoloġija, 37% tal-pazjenti kkurati b'everolimus kellhom età ta' ≥ 65 sena. In-numru ta' pazjenti tal-onkoloġija b'reazzjoni avversa li wasslet għall-waqfien ta' everolimus kien oġġla f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (20% kontra 13%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għall-waqfien kienu pulmonite (inkluż marda tal-interstizju tal-pulmun), għeja, qtugħ ta' nifs, u stomatite.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza rappurtata b'doża eċċessiva fil-bniedem hija limitata ħafna. Doži waħdiet sa 70 mg ngħataw b'tollerabbiltà akuta aċċettabbli fil-popolazzjoni adulta.

Huwa essenzjali li ssir evalwazzjoni tal-livelli ta' everolimus fid-demmi fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva. Miżuri ġenerali ta' kura għandhom jinbnew fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva. Everolimus mhuwiex meqjus bħala dijalizabbli fl-ebda grad rilevanti (anqas minn 10% tneħħa fi żmien 6 sigħat ta' emodjalizi).

Popolazzjoni pedjatrika

Għadd limitat ta' pazjenti pedjatriċi kienu esposti għal doži oġġla minn 10 mg/m²/kuljum. L-ebda każ ta' tossiċità gravi ma ġie rappurtat f'dawn il-każijiet.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01EG02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Everolimus huwa impeditur selettiv ta' mTOR (mira mammiċera ta' rapamycin). mTOR huwa serine-threonine kinase prinċipali, li l-attività tiegħu hi magħrufa li tiġi suprarregolata f'għadd ta' kanċer fil-bniedem. Everolimus jehel mal-proteina intracellulari FKBP-12, u jiffirma kumpless li jimpedixxi l-attività ta' mTOR complex-1 (mTORC1). L-impediment tar-rotta tas-sinjali minn mTORC1 tfixx il-bdil u s-sintesi ta' proteini billi tnaqqas l-attività ta' ribosomal protein kinase S6 (S6K1) u tal-fattur li jtaqwal il-proteina li tehel 4E tal-eukaryota (4EBP-1) li jirregola l-proteini involuti fiċ-ċiklu taċ-ċelluli, fl-angiogenesi u fil-glikolisi. Everolimus jista' jnaqqas il-livelli tal-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskolari (VEGF). F'pazjenti li għandhom TSC, it-trattament b'everolimus iżid il-livelli ta' VEGF-A u jnaqqas il-livelli ta' VEGF-D. Everolimus huwa impeditur b'saħħtu tat-tkabbir u l-poliferazzjoni ta' ċelluli tat-tumur, ta' ċelluli endoteljali, ta' fibroblasts u ta' ċelluli tal-muskoli lixxi assoċjati mal-vini u ntweru li jnaqqas il-glikolisi f'tumuri solidi *in vitro* u *in vivo*.

Żewg regulaturi ewlenin tas-sinjali minn mTORC1 huma l-kumplessi sklerożi-tuberin 1 u 2 li jrażżnu l-onkoġenu (TSC1, TSC2). It-telf ta' TSC1 jew ta' TSC2 iwassal għal żieda fil-livelli rheb-GTP, parti mill-familja ta' ras GTPase, li jinterixxi mal-kumpless mTORC1 biex jikkawża l-attivazzjoni tiegħu. L-attivazzjoni ta' mTORC1 twassal għal tnaqqis tas-sinjali mill-kaskata tal-kinasi, inkluż l-attivazzjoni tal-kinasi S6. Fis-sindromu tal-kumpless sklerożi tuberożi, mutazzjonijiet bla attivazzjoni fil-ġenu ta' TSC1 jew ta' TSC2 iwasslu għat-tiswir ta' amartoma madwar il-ġisem. Minbarra l-bidliet patoloġiċi fit-tessut tal-moħħ (bħat-tuberi kortikali), li jistgħu jikkawżaw attackki epilettiċi, il-moġħdija tal-mTOR hi wkoll implikata fil-patoġenesi tal-epilessija f'TSC. L-mTOR jirregola s-sintesi tal-proteini u t-tnaqqis tal-funzjonijiet ċellulari multipli li jistgħu jinfluwenzaw l-eċċitabbiltà newronali u l-epilettogenesi. L-attivazzjoni eċċessiva tal-mTOR twassal għal displasja newronali, axonogenesis anormali u formazzjoni ta' dendrite, żieda fil-kurrenti sinattiċi eċċitatorji, tnaqqis tal-mjelinizzazzjoni, u disturb tal-istruttura laminari kortikali li twassal għal anormalitajiet fl-iżvilupp u l-funzjoni newronali. Studji prekliniċi f'mudelli ta' diżregulazzjoni tal-mTOR fil-moħħ urew li trattament b'inibitur tal-mTOR bħal everolimus jista' jwassal għal sopravivenza mtawla, trażżin tal-attackki epilettiċi, prevenzjoni tal-iżvilupp ta' attackki ġodda epilettiċi u prevenzjoni ta' mewt prematura. Fi ftit kliem, everolimus hu mill-aktar attivi f'dan il-mudell newronali ta' TSC, bil-benefiċċju x'aktarx attribwit lill-effetti fuq l-inibizzjoni tal-mTORC1. Madankollu, il-mekkanizmu preċiż ta' azzjoni fit-tnaqqis tal-attackki epilettiċi assoċjati ma' TSC mhuwiex iċċarat għalkollox.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studju f'fażi III fost pazjenti b'TSC u b'attackki epilettiċi refrattorji

EXIST-3 (Studju CRAD001M2304), studju f'fażi III bi gruppi paralleli, randomizzat, *double-blind*, multicentriku, fost tliet gruppi b'Votubia kontra l-placebo bħala terapija miżjuda twettaq fost pazjenti b'attackki epilettiċi refrattorji parzjali. Fl-istudju, attackki epilettiċi tat-tip parzjali kienu definiti bħala kull attackk epilettiku sensorju kkonfermat b'elettroencefalogramm (EEG) jew attackk epilettiku sensorju li fih bidu ġeneralizzat ma kienx intwera f'EEG preċedenti. Il-pazjenti kienu ttrattati b'doża konkomitanti u stabbli minn 1 sa 3 mediċini antiepilettiċi qabel ma ssiehbu fl-istudju. L-istudju kien jikkonsisti fi tliet fażijiet: fażi ta' osservazzjoni fil-linja bażi ta' 8 ġimgħat; fażi ewlenija ta' trattament *double-blind* ikkontrollat bil-placebo ta' 18-il ġimgħa (kompost minn titrazzjoni u perjodi ta' manutenzjoni), fażi ta' estensjoni ta' ≥ 48 ġimgħa li fiha l-pazjenti kollha nġhataw Votubia u fażi wara l-estensjoni ta' ≤ 48 ġimgħa li fiha l-pazjenti kollha rċevew Votubia.

L-istudju evalwa b'mod indipendenti żewg *endpoints* primarji differenti: 1) ir-rata ta' rispons definita bħala mill-inqas 50% tnaqqis mil-linja bażi fil-frekwenza tal-attackki epilettiċi tat-tip parzjali matul il-perjodu ta' manutenzjoni waqt il-fażi ewlenija; u 2) tnaqqis perċentwali mil-linja bażi fil-frekwenza tal-attackki epilettiċi tat-tip parzjali matul il-perjodu ta' manutenzjoni waqt il-fażi ewlenija.

Endpoints sekondarji kienu jinkludu nuqqas ta' atakki epilettiċi, proporzjon ta' pazjenti b' $>25\%$ tnaqqis fil-frekwenza tal-atakki epilettiċi mil-linja bażi, distribuzzjoni tat-tnaqqis mil-linja bażi fil-frekwenza tal-atakki epilettiċi ($\leq -25\%$, $> -25\%$ sa $<25\%$; $\geq 25\%$ sa $<50\%$; $\geq 50\%$ sa $<75\%$; $\geq 75\%$ sa $<100\%$; 100%), evalwazzjoni fit-tul tal-frekwenza tal-attackki epilettiċi u l-kwalità kollox ma' kollox tal-ħajja.

Total ta' 366 pazjent kienu randomizzati skont proporzjon ta' 1:1.09:1 għall-inqas medda (LT) ta' Votubia (n=117) (3 sa 7 ng/ml), għall-ogħla l-inqas medda (HT) ta' Votubia (n=130) (9 sa 15 ng/ml) jew placebo (n=119). L-età medja tal-popolazzjoni shiħa kienet ta' 10.1 snin (medda: 2.2-56.3; 28.4% <6 snin, 30.9% 6 sa <12 -il sena, 22.4% 12 sa <18 -il sena u 18.3% >18 -il sena). Id-dewmien medju tat-trattament kien ta' 18-il ġimgħa għat-tliet gruppi fil-fażi ewlenija u 90 ġimgħa (21 xahar) meta wiehed iqs kemm il-fażijiet ewlenin kif ukoll ta' estensjoni.

Fil-linja bażi 19.4% tal-pazjenti kellhom attakki epilettiċi fokali b'għarfien miżmum (sensorjali kkonfermati minn qabel permezz ta' EEG jew motorika), 45.1% kellhom attakki epilettiċi fokali b'għarfien indebolit (predominant mhux motorika), 69.1% kellhom attakki epilettiċi motoriċi fokali (jiġifieri attakki epilettiċi motoriċi fokali b'indeboliment fl-għarfien u/jew attakki epilettiċi ġeneralizzati sekondarji), u 1.6% kellhom bidu ta' attakki epilettiċi (ikkonfermata minn qabel b'ECG). Il-frekwenza medja tal-attakki epilettiċi fil-linja bażi fost il-gruppi mogħtija t-trattament kienet ta' 35, 38 u 42 attakk epilettiku kull 28 jum għall-gruppi mogħtija Votubia LT, Votubia HT, u placebo, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (67%) ma kisbux 5 mediċini antiepilettiċi jew aktar qabel l-istudju u 41.0% u 47.8% tal-pazjenti kienu qed jieħdu 2 u ≥3 mediċini antiepilettiċi matul l-istudju. Id-data fil-linja bażi wriet diffikultajiet mentali minn h'fief sa moderati f'pazjenti ta' bejn 6 u 18-il sena (punteġġi ta' 60-70 skont l-*Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills*, u *Socialization Domain Scores*).

Ir-riżultati tal-effikaċja għall-*endpoint* primarju huma miġbura fil-qosor fitt-Tabella 5.

Tabella 5 **EXIST-3 – Ir-rata ta' rispons tal-frekwenza tal-attakki epilettiċi (*endpoint* primarju)**

Statistika	Votubia		Placebo
	Il-mira tal-LT ta' 3-7 ng/ml N=117	Il-mira tal-HT ta' 9-15 ng/ml N=130	
Dawk li rrispondew– n (%)	33 (28.2)	52 (40.0)	18 (15.1)
Rata ta' rispons 95% CI ^a	20.3, 37.3	31.5, 49.0	9.2, 22.8
Odds ratio (kontra l-placebo) ^b	2.21	3.93	
95% CI	1.16, 4.20	2.10, 7.32	
Valur-p (kontra l-placebo) ^c	0.008	<0.001	
Statistikament sinjifikanti skont il-proċedura Bonferroni-Holm ^d	Iva	Iva	
Dawk li ma rrispondewx– n (%)	84 (71.8)	78 (60.0)	101 (84.9)

^a Intuża l-metodu Clopper-Pearson biex tinkiseb 95% CI eżatti

^b Odds ratio u l-95% CI tagħha nkisbu billi ntuzat rigressjoni loġistika skont is-sottogruppi tal-eżatt. Odds ratio >1 tiffavorixxi l-grupp mogħti everolimus.

^c Il-valuri-p maħdumin skont it-test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat skont is-sottogruppi tal-eżatt

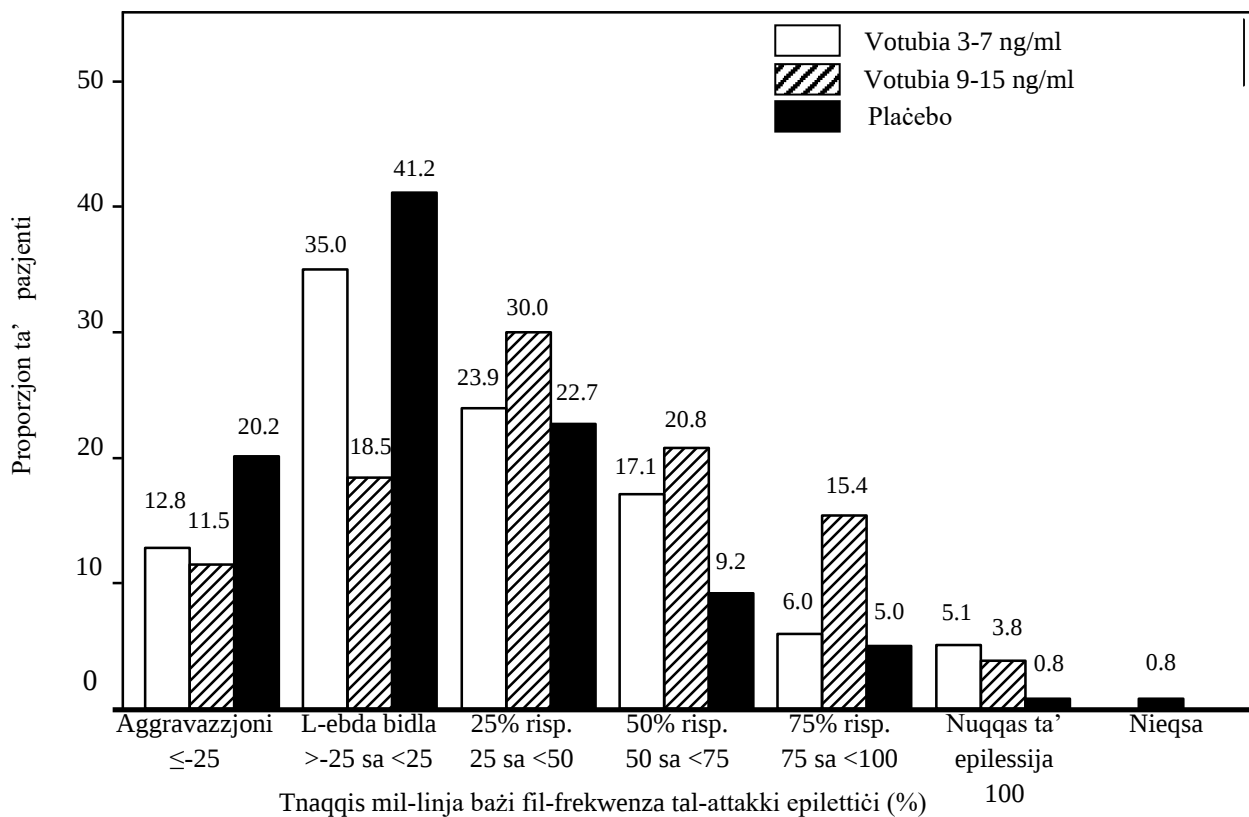
^d Rata ta' żball *family-wise* ta' 2.5% fuq naħa waħda

Instabu riżultati konsistenti għall-analiżi ta' appoġġ tat-tnaqqis fil-perċentwal medjan mil-linja bażi fil-frekwenza ta' attakki epilettiċi (*endpoint* primarju ieħor): 29.3% (95% CI: 18.8, 41.9) fil-grupp mogħti Votubia LT, 39.6% (95% CI: 35.0, 48.7) fil-grupp mogħti Votubia HT u 14.9% (95% CI: 0.1, 21.7) fil-grupp mogħti placebo. Il-valuri p għas-superjorità meta mqabbel mal-placebo kienu ta' 0.003 (LT) u <0.001 (HT).

Ir-rata ta' nuqqas ta' attakki epilettiċi (il-proporzjon ta' pazjenti li ma baqgħux isofru minn attakki epilettiċi matul il-perjodu ta' manteniment tal-fażi ewlenija) kienet ta' 5.1% (95% CI: 1.9, 10.8) u 3.8% (95% CI: 1.3, 8.7) fil-gruppi mogħtija Votubia LT u HT, rispettivament, kontra 0.8% (95% CI: 0.0, 4.6) ta' pazjenti fil-grupp mogħti placebo.

Proporzjonijiet oġhla ta' dawk li rrispondew kienu evidenti fil-kategoriji kollha ta' risposti fost il-gruppi mogħtija Votubia LT u HT relattiv għall-placebo (Figura 1). Barra minn hekk, kważi l-għadd ta' pazjenti fil-grupp mogħti l-placebo esperjenzaw aggravazzjoni tal-attakki epilettiċi relattiv għall-gruppi mogħtija Votubia LT u HT.

Figura 1 EXIST-3 – Distribuzzjoni tat-tnaqqis mil-linja bażi fil-frekwenza tal-attakki epilettiċi



Effett omogenju u konsistenti minn everolimus kien osservat fost is-sottogruppi kollha evalwati għall-*endpoints* ta' effikaċja primarja skont: il-kategoriji tal-età (Tabella 6), ġendru, razza u etniċità, it-tipi ta' attacchi epilettiċi, il-frekwenza tal-attakki epilettiċi fil-linja bażi, l-għadd u l-isem tal-medicini antiepilettiċi konkomitanti, u l-fatturi TSC (anġjomijolipoma, SEGA, statut tuber kortikali). L-effett ta' everolimus fuq spażmi fl-infanzja/epilettiċi jew fuq attacchi epilettiċi assoċjati mas-sindrome Lennox-Gastaut ma ġiex studjat u mhuwiex stabbilit għal attacchi epilettiċi tat-tip ġeneralizzat u pazjenti minghajr tuber kortikali.

Tabella 6 EXIST-3 – Ir-rata ta' rispons tal-frekwenza tal-epilessija skont l-età

Il-kategorija tal-età	Votubia		Plaċebo N=119
	Il-mira tal-LT ta' 3-7 ng/ml N=117	Il-mira tal-HT ta' 9-15 ng/ml N=130	
<6 snin	n=33	n=37	n=34
Rata ta' rispons (95% CI) ^a	30.3 (15.6, 48.7)	59.5 (42.1, 75.2)	17.6 (6.8, 34.5)
6 sa <12-il sena	n=37	n=39	n=37
Rata ta' rispons (95% CI) ^a	29.7 (15.9, 47.0)	28.2 (15.0, 44.9)	10.8 (3.0, 25.4)
12 sa <18-il sena	n=26	n=31	n=25
Rata ta' rispons (95% CI) ^a	23.1 (9.0, 43.6)	32.3 (16.7, 51.4)	16.0 (4.5, 36.1)
≥18-il sena ^b	n=21	n=23	n=23
Rata ta' rispons (95% CI) ^a	28.6 (11.3, 52.2)	39.1 (19.7, 61.5)	17.4 (5.0, 38.8)

^a Intuża l-metodu Clopper-Pearson biex tinkiseb 95% CI eżatti

^b L-ebda *data* dwar l-effikaċja mhi disponibbli fil-pazjenti ikbar fl-età

Fi tmiem tal-fażi ewlenija, il-kwalità tal-ħajja globali fil-pazjenti li għandhom bejn sentejn sa <11-il sena (kif imkejje mill-bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ [punteġġ totali] tal-Kwalità tal-ħajja globali fil-Kwestjonarju dwar l-Epilessija fit-Tfulija, inżammet f'kull ferġha ta' kura b'Votubia kif ukoll fil-ferġha ta' plaċebo.

Tnaqqis fil-frekwenza ta' aċċessjonijiet kien sostnut fuq perjodu ta' evalwazzjoni ta' madwar sentejn. Abbażi ta' analiżi tas-sensittività li tikkunsidra l-pazjenti li ma komplewx everolimus qabel iż-żmien bħala li ma rrispondewx għall-kura, kienu osservati rati ta' rispons ta' 38.4% (95% CI: 33.4, 43.7) u 44.4% (95% CI: 38.2, 50.7) wara sena u sentejn ta' esponiment għal everolimus, rispettivament.

Studju f'fażi III fost pazjenti b'SEGA

L-istudju dwar Votubia kontra l-plaċebo f'fażi III EXIST-1 (Studju CRAD001M2301), randomizzat, *double-blind*, multicentriku, sar fost pazjenti b'SEGA, irrissettivament mill-età. Il-pazjenti nġaħzu bl-addoċċ bi proporzjon ta' 2:1 sabiex jingħataw jew Votubia jew plaċebo ekwivalenti. Kienet meħtieġa mill-inqas il-preżenza ta' ferita waħda $SEGA \geq 1.0$ ċm fl-itwal dijametru billi ntuża l-MRI (imsejjes fuq evalwazzjoni radjoloġika lokali) sabiex il-pazjent seta' jissieheb fl-istudju. Barra minn hekk, kienu meħtieġa sensiela ta' evidenzi radjoloġiċi ta' tkabbir SEGA, il-preżenza ta' ferita ġdida ta' $SEGA \geq 1$ ċm fl-itwal dijametru, jew idroċefalus ġdid jew li jiggrava sabiex il-pazjent seta' jissieheb fl-istudju.

L-*endpoint* primarju ta' effikaċja kienet ir-rata ta' rispons ta' SEGA msejsa fuq konsulta radjoloġika ċentrali. L-analiżi kienet stratifikata permezz ta' mediċini antipilettiċi li jinduċu l-enzima waqt ir-randomizzazzjoni (iva/le).

L-*endpoints* sekondarji ewlenin skont ordni ġerarkika ta' valutazzjoni kienu jinkludu l-bidla assoluta fil-frekwenza totali ta' episodji ta' attakki għal kull 24 siegħa ta' EEC mil-linja bażi sal-24 ġimġha, żmien sal-progressjoni ta' SEGA, u rata ta' rispons ta' feriti fil-ġilda.

Total ta' 117-il pazjent ingħaḥzu bl-addoċċ, 78 ingħataw Votubia u 39 plaċebo. Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu ġeneralment ibbilanċjati sew fid-dawl tal-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi u tal-istorja ta' terapija kontra SEGA mogħtija fl-imġhod. Fil-popolazzjoni totali, 57.3% tal-pazjenti kienu rġiel u 93.2% kienu Kawkasi. L-età medjana tal-popolazzjoni totali kienet ta' 9.5 snin (firxa ta' età għall-grupp ta' Votubia: 1.0 sa 23.9; firxa ta' età għall-grupp ta' plaċebo: 0.8 sa 26.6), 69.2% tal-pazjenti kellhom età ta' 3 sa <18-il sena 17.1% kellhom <3 snin meta ddaħħlu fl-istudju.

Fost il-pazjenti msieħba, 79.5% kellhom SEGAs bilaterali, 42.7% kellhom $\geq$ miż-2 leżjonijiet SEGA mixtieqa, 25.6% kellhom tkabbir inferjuri, 9.4% kellhom evidenza ta' invażjoni parenkimali profonda, 6.8% kellhom evidenza radjografika ta' idroċefalus, u 6.8% kellhom operazzjoni b'rabta ma' SEGA fl-imġhod. 94.0% kellhom feriti fil-ġilda fil-linja bażi u 37.6% kellhom leżjonijiet ta' anġjomijolipoma tal-fwied mixtieqa (mill-inqas anġjomijolipoma waħda ta' ≥ 1 ċm fl-itwal dijametru).

Id-dewmien medjan tat-trattament waqt l-istudju *blinded* kien ta' 9.6 xhur (medda: bejn 5.5 u 18.1) fost pazjenti mogħtija Votubia u ta' 8.3 xhur (medja: bejn 3.2 u 18.3) fost dawk mogħtija plaċebo.

Ir-riżultati wrew li Votubia kien superjuri għall-plaċebo fl-*endpoint* primarju tal-aħjar rispons shih ta' SEGA ($p < 0.0001$). Ir-rati ta' rispons kienu ta' 34.6% (95% CI: 24.2, 46.2) fost il-grupp mogħti Votubia mqabbel ma' 0% (95% CI: 0.0, 0.0) fost il-grupp mogħti plaċebo (Tabella 7). Barra minn hekk, it-8 pazjenti kollha fil-grupp mogħti Votubia li kellhom evidenza radjografika ta' idroċefalus fil-linja bażi kellhom tnaqqis fil-volum ventrikulari.

Il-pazjenti inizjalment ikkurati bi plaċebo thallew jaqilbu għal everolimus fiż-żmien tal-progressjoni ta' SEGA u wara rikonoxximent li t-trattament b'everolimus kien superjuri għal trattament bi plaċebo. Il-pazjenti kollha li nġataw mill-inqas doża waħda ta' everolimus ġew segwiti sakemm twaqqfet il-mediċina jew sakemm tlesta l-istudju. Fiż-żmien tal-analiżi finali, id-dewmien medjan tal-esponiment fost dawn il-pazjenti kollha kien ta' 204.9 ġimġha (firxa: 8.1 sa 253.7). L-aħjar rata ta' rispons shih ta' SEGA żdiedet għal 57.7% (95% CI: 47.9, 67.0) fl-analiżi finali.

L-ebda pazjent ma kellu bżonn intervent mediku għal SEGA matul il-perjodu kollu tal-istudju.

Tabella 7 EXIST-1 - Rispons SEGA

	Analizi primarja ³			Analizi finali ⁴
	Votubia N=78	Plaċebo N=39	valur-p	Votubia N=111
Rata ta' rispons SEGA ^{1,2} – (%)	34.6	0	<0.0001	57.7
95% CI	24.2, 46.2	0.0, 9.0		47.9, 67.0
L-aħjar rispons sħih ta' SEGA – (%)				
Rispons	34.6	0		57.7
Marda stabbli	62.8	92.3		39.6
Progressjoni	0	7.7		0
Mhux evalwabbli	2.6	0		2.7

¹ Skont konsulta radjoloġika ċentrali indipendenti

² Ir-risponsi SEGA kienu kkonferanti permezz ta' scans ripetuti. Ir-rispons kien definit bħala: $\geq 50\%$ tat-tnaqqis fit-total ta' volum ta' SEGA relattiv għal-linja bażi, flimkien ma' aggravar bla beda dubju ta' leżjonijiet ta' SEGA mhux mixtieqa, flimkien ma' nuqqas ta' SEGA ġdida ta' ≥ 1 ċm fl-itwal dijametru, flimkien ma' idroċefalus ġdid jew li ggrava.

³ Analizi primarja għall-perjodu *double-blind*

⁴ L-analizi finali tinkludi l-pazjenti li qalbu mill-grupp mogħti l-plaċebo; dewmien medjan tal-esponiment għal everolimus ta' 204.9 ġimghat

Kien osservat trattament konsistenti fost is-sottogruppi kollha analizzati (i.e. l-użu ta' antiepilettiċi li jinduċu l-enzimi kontra n-nuqqas ta' użu ta' antiepilettiċi li jinduċu l-enzimi, is-sess u l-età) fl-analizi primarja.

Matul il-perjodu *double-blind*, it-tnaqqis tal-volum ta' SEGA kien evidenti fl-ewwel 12-il ġimgha mit-trattament b'Votubia: 29.7% (22/74) tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-volum u 73.0% (54/74) kellhom tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fil-volum. Tnaqqis sostenibbli kien evidenti fl-24 ġimgha, 41.9% (31/74) tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 50\%$ u 78.4% (58/74) tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fil-volum ta' SEGA.

Fil-popolazzjoni kkurata b'everolimus (N=111) tal-istudju, inkluzi pazjenti li qalbu mill-grupp tal-plaċebo, ir-rispons għal tumor, li beda sa minn kmieni wara 12-il ġimgha fuq everolimus, kien sostnut f'mument aktar tard. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' mill-inqas 50% fil-volum ta' SEGA kien ta' 45.9% (45/98) u 62.1% (41/66) fil-ġimghat 96 u 192 wara l-bidu tat-trattament b'everolimus. Bl-istess mod, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' mill-inqas 30% fil-volum ta' SEGA kien ta' 71.4% (70/98) u 77.3% (51/66) fil-ġimghat 96 u 192 wara l-bidu tat-trattament b'everolimus.

Analizijiet tal-ewwel *endpoint* sekondarju primarju, it-tibdil fil-frekwenza tal-attakki, kien inkonklussiv; għaldaqstant, minkejja l-fatt li deheru riżultati pożittivi għaž-żewġ *endpoints* (żmien sal-progressjoni ta' SEGA u rata ta' rispons ta' feriti fil-ġilda), ma setgħux jiġu ddikkjarati bħala formalment sinjifikanti statistikament.

Iż-żmien medjan ta' SEGA msejjes fuq il-konsulta radjoloġika ċentrali ma ntlahaqx fl-ebda grupp ta' trattament. Il-progressjonijiet kienu osservati biss fil-grupp mogħti l-plaċebo (15.4%; $p=0.0002$). Ir-rati stmati hielas mill-progressjoni fis-6 xahar kienu 100% għall-grupp mogħti Votubia u ta' 85.7% għall-grupp mogħti l-plaċebo. Is-segwitu fit-tul tal-pazjenti randomizzati għal everolimus u tal-pazjenti randomizzati għal plaċebo, li minn hemm 'il quddiem qalbu għal everolimus, wera reazzjonijiet durabbli.

Fil-mument tal-analizi primarja, Votuba wera titjib sinjifikanti klinikament fir-rispons ta' feriti tal-ġilda ($p=0.0004$) b'rati ta' rispons ta' 41.7% (95% CI: 30.2, 53.9) għall-grupp mogħti Votubia u ta' 10.5% (95% CI: 2.9, 24.8) għall-grupp mogħti l-plaċebo. Fl-analizi finali, ir-rata ta' rispons tal-leżjonijiet tal-ġilda żdiedet għal 58.1% (95% CI: 48.1, 67.7).

Studju f'fazi II fost pazjenti b'SEGA

Sar studju prospettiv u *open-label*, fuq grupp ta' pazjenti f'fazi II (Studju CRAD001C2485) sabiex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' Votubia f'pazjenti b'SEGA. Evidenza radjoloġika ta' sensiela ta' tkabbir ta' SEGA kienet mehtieġa biex wiehed seta' jiddaħħal fl-istudju.

Tibdil fil-volum ta' SEGA matul is-6 xhur ewlenin tul il-faži ta' trattament, kif evalwat permezz ta' konsulta radjoloġika ċentrali indipendenti, kien l-*endpoint* primarju tal-effikaċja. Wara l-faži tat-trattament primarju, il-pazjenti setgħu jiddaħħlu f'fazi estensiva fejn il-volum ta' SEGA kien evalwat kull 6 xhur.

B'kollox, 28 pazjent ingħataw trattament b'Votubia; l-età medja kienet ta' 11-il sena (firxa ta' 3-34), 61% rġiel, 86% Kawkażjatiċi. Tlettax-il pazjent (46%) kellhom SEGA sekondarja iżgħar, inkluż 12 fil-ventrikolu kontrolaterali.

Il-volum primarju ta' SEGA tnaqqas fis-6 xahar meta mqabbel mal-linja bażi ($p < 0.001$ [ara Tabella 8]). L-ebda pazjent ma żviluppa feriti godda, aggravar tal-idroċefalus jew żieda fil-pressure intrakranjali, u hadd ma kellu bżonn ta' resezzjoni kirurġika jew terapija oħra għal SEGA.

Tabella 8 Bidla fil-volum primarju ta' SEGA matul iż-żmien

Volum SEGA (cm^3)	Konsulta ċentrali indipendenti						
	Linja bażi n=28	6 Xahar n=27	12-il Xahar n=26	24 Xahar n=24	36 Xahar n=23	48 Xahar n=24	60 Xahar n=23
Volum tat-tumur primarju							
Medja	2.45	1.33	1.26 (1.526)	1.19	1.26	1.16	1.24
(devjazzjoni standard)	(2.813)	(1.497)		(1.042)	(1.298)	(0.961)	(0.959)
Medjan	1.74	0.93	0.84	0.94	1.12	1.02	1.17
Medda	0.49 - 14.2 3	0.31 - 7.98	0.29 - 8.18	0.20 - 4.6 3	0.22 - 6.5 2	0.18 - 4.1 9	0.21 - 4.3 9
Tnaqqis mil-linja bażi							
Medja		1.19	1.07 (1.276)	1.25	1.41	1.43	1.44
(devjazzjoni standard)		(1.433)		(1.994)	(1.814)	(2.267)	(2.230)
Medjan		0.83	0.85	0.71	0.71	0.83	0.50
Medda		0.06 - 6.25	0.02 - 6.05	-0.55 - 9.6 0	0.15 - 7.7 1	0.00 - 10.96	-0.74 - 9.8 4
Tnaqqis perċentwali mil-linja bażi, n (%)							
≥50%		9 (33.3)	9 (34.6)	12 (50.0)	10 (43.5)	14 (58.3)	12 (52.2)
≥30%		21 (77.8)	20 (76.9)	19 (79.2)	18 (78.3)	19 (79.2)	14 (60.9)
>0%		27 (100.0)	26 (100.0)	23 (95.8)	23 (100.0)	23 (95.8)	21 (91.3)
L-ebda bidla		0	0	0	0	1 (4.2)	0
Żieda		0	0	1 (4.2)	0	0	2 (8.7)

Il-qawwa u l-konsistenza tal-analiżi primarja twiežnu bil:-

- bidla fil-volum primarju ta' SEGA skont l-evalwazzjoni tal-investigatur lokali ($p < 0.001$), b'75.0% u 39.3% tal-pazjenti jesperjenzaw tnaqqis ta' ≥30% u ≥50%, rispettivament
- tibdil fil-volum totali ta' SEGA skont konsulta ċentrali indipendenti ($p < 0.001$) jew l-evalwazzjoni tal-investigatur lokali ($p < 0.001$).

Pazjent wiehed lahaq il-kriterji speċifikati minn qabel b'risq is-suċċess tat-trattament (tnaqqis ta' >75% mill-volum ta' SEGA) u twaqqaf għal ftit mit-terapija ta' prova; madanakollu, it-tkabbir mill-gdid ta' SEGA kien evidenti fil-valutazzjoni li jmiss, wara 4.5 xhur u t-trattament reġa' nbeda.

Viżiti regolari fit-tul li damu għaddejjin madwar 67.8 xhur (medda: bejn 4.7 u 83.2) urew effikaċja sostenibbli.

Studji oħrajn

Stomatite hi l-aktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata f'pazjenti kkurati b'Votubia (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Skont studju magħmul wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq fost grupp wiehed ta' nisa li kellhom kanċer fis-sider avanzat wara l-menopawża (N=92), ingħata trattament topiku b'dexamethasone 0.5 mg/5ml soluzzjoni orali mingħajr alkohol mogħtija bħala likwidu għat-tlahliħ tal-ħalq (4 darbiet kuljum għall-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament) lil pazjenti mat-tnedija tat-trattament b'Afinitor (everolimus, 10 mg/jum) flimkien ma' exemestane (25 mg/jum) sabiex tonqos l-inċidenza u l-gravità ta' stomatite. L-inċidenza ta' stomatite fi Grad ≥ 2 fit-8 ġimgħat kienet ta' 2.4% (n=2/85 pazjenti evalwabbli) li kienet inqas minn dik irrappurtata storikament. L-inċidenza ta' stomatite fi Grad 1 kienet ta' 18.8% (n=16/85) u ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' stomatite fi Grad 3 jew 4. Il-profil ta' sigurtà shiħ f'dan l-istudju kien konsistenti ma' dak stabbilit għal everolimus f'ambjent ta' onkoloġija u TSC, hlief għal zieda żgħira fil-frekwenza ta' kandidijasi orali li kienet irrappurtati fi 2.2% (n=2/92) tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Votubia f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-aġġomijolipoma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkompleta l-Pjanijiet ta' Investigazzjoni Pedjatrika għal Votubia għal attakki epilettici refrattorji assoċjati ma' TSC. Dan is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ġie aġġornat biex jiġi inklużi r-riżultati tal-istudji b'Votubia fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l-oġġla konċentrazzjonijiet (C_{max}) ta' everolimus jintlaħqu f'hin medju ta' siegħa wara għoti ta' 5 u 10 mg everolimus kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawm jew ma' ikla hafifa mingħajr xaham. C_{max} hija fi proporzjon mad-doża bejn id-doži ta' 5 u 10 mg. Everolimus huwa substrat u impeditur moderat ta' PgP.

Effett tal-ikel

F'individwi b'saħħithom, ikliet li fihom hafna xaham naqqsu l-esponiment sistemiku għal pilloli Votubia 10 mg (kif imkejjel mill-AUC) bi 22% u l-oġġla konċentrazzjonijiet fid-demm C_{max} b'54%. Ikliet bi ftit xaham naqqsu l-AUC bi 32% u s- C_{max} bi 42%.

F'individwi b'saħħithom, it-teħid ta' doża waħda ta' 9 mg (3 x 3 mg) ta' pilloli li jinxterdu ta' Votubia f'sospensjoni, ikliet li fihom hafna xaham naqqsu l-AUC bi 11.7% u l-oġġla konċentrazzjoni fid-demm C_{max} b'59.8%. Ikliet bi ftit xaham naqqsu l-AUC b'29.5% u C_{max} b'50.2%.

L-ikel, madankollu, deher li ma kellux effett fuq il-profil ta' konċentrazzjoni u ħin fil-fażi ta' wara l-assorbiment 24 siegħa wara d-doża ta' kwalunkwe forma ta' dożaġġ.

Bijodisponibbiltà/bioekwivalenza relattiva

Fi studju dwar il-bijodisponibbiltà relattiva, $l\text{-AUC}_{0-\infty}$ ta' pilloli b'5 x 1 mg everolimus meta mogħtija bhala sospensjoni fl-ilma kienet ekwivalenti għal pilloli b'5 x 1 mg everolimus mogħtija bhala pilloli shaħ, u $s\text{-C}_{\max}$ ta' pilloli everolimus 5 x 1 mg f' sospensjoni kien ta' 72% tal-pilloli shaħ b'5 x 1 mg everolimus.

Fi studju dwar il-bioekwivalenza, $l\text{-AUC}_{0-\infty}$ ta' pillola li tinxtered ta' 5 mg meta mogħtija bhala sospensjoni fl-ilma kienet ekwivalenti għal pilloli shaħ b'5 x 1 mg everolimus, u $s\text{-C}_{\max}$ tal-pillola li tinxtered ta' 5 mg bhala sospensjoni kien ta' 64% tal-pilloli shaħ b'5 x 1 mg everolimus.

Distribuzzjoni

Il-proporzjon ta' everolimus fid-demem u fil-plażma, li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni fuq firxa ta' 5 sa 5,000 ng/ml, huwa minn 17% sa 73%. Madwar 20% tal-konċentrazzjoni ta' everolimus fid-demem shiħ jinsab fil-plażma ta' pazjenti bil-kanċer li ngħataw 10 mg Votubia kuljum. L-irbit ma' proteini tal-plażma huwa ta' madwar 74% kemm f'individwi b'saħħithom kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. F'pazjenti b'tumuri solidi avanzati $l\text{-V}_d$ kien ta' 191 l għal kompartment ċentrali li jidher u 517 l għal kompartment periferali li jidher.

Studji mhux kliniċi fil-firien jindikaw:

- Assorbiment mgħaġġel ta' everolimus fil-moħħ segwit b'effluss kajman
- Il-metaboliti radjuattivi ta' $[^3\text{H}]$ everolimus ma jgħaddux b'qawwa mill-barriera li tifred il-moħħ mid-demem.
- Penetrazzjoni ta' everolimus fil-moħħ li tiddependi mid-doża, u dan hu konsistenti mal-ipoteżi ta' saturazzjoni tal-pompa ta' effluss preżenti fiċ-ċelloli kapillari endoteljali tal-moħħ.
- L-għoti flimkien tal-inibitur ta' PgP, ċiklosporin, isahħaħ l-espożizzjoni ta' everolimus fil-kortiċi tal-moħħ, u dan hu konsistenti mal-inibizzjoni ta' PgP fil-barriera li tifred il-moħħ mid-demem.

M'hemmx *data* klinika dwar id-distribuzzjoni ta' everolimus fil-moħħ tal-bniedem. Studji mhux kliniċi fil-firien juru distribuzzjoni fil-moħħ wara l-għoti kemm mill-vina kif ukoll oralment.

Bijotrasformazzjoni

Everolimus huwa substrat ta' CYP3A4 u PgP. Wara għoti mill-ħalq, everolimus huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola fid-demem tal-bniedem. Sitt metaboliti ewlenin ta' everolimus kienu osservati fid-demem tal-bniedem, inklużi tliet metaboliti monoidrosilati, żewġ prodotti idrolitiċi ċirku miftuħ u konjugat phosphatidylcholine ta' everolimus. Dawn il-metaboliti kienu identifikati wkoll fl-ispeċi ta' annimali użati fi studji ta' tossiċità, u wrew attività ta' madwar 100 darba anqas minn everolimus innifsu. Għal din ir-raġuni, everolimus huwa kkunsidrat li jikkontribwixxi għall-bieċa l-kbira tal-attività farmakoloġika globali.

Eliminazzjoni

Il-medja CL/F ta' everolimus wara doża ta' 10 mg kuljum f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati kienet ta' 24.5 l/sieġha. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni hija ta' madwar 30 sieġha.

Ma saru l-ebda studji speċifiċi dwar it-tneħħija f'pazjenti morda bil-kanċer; madankollu, hija disponibbli *data* minn studji f'pazjenti bi trapjanti. Wara l-għoti ta' doża waħda ta' everolimus immarkat bir-raġġi flimkien ma' ciclosporin 80% tar-radjuattività kienet irkuprata mill-ippurgar, filwaqt li 5% kienet imneħħija mal-awrina. Is-sustanza oriġinali ma kinetx osservata fl-awrina jew fl-ippurgar.

Farmakokinetika fl-istat fiss

Wara l-ghoti ta' everolimus f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l- $AUC_{0-\tau}$ fl-istat fiss kienet fi proporzjon mad-doża fuq il-firxa ta' doża bejn 5 u 10 mg kuljum. L-istat fiss inkiseb fi żmien ġimagħtejn. Is- C_{max} huwa fi proporzjon mad-doża bejn id-doži ta' 5 u 10 mg. t_{max} jseħħ minn siegħa sa sagħtejn wara li tingħata d-doża. Kien hemm korrelazzjoni sinifikanti bejn l- $AUC_{0-\tau}$ u l-konċentrazzjoni fil-livell l-aktar baxx tagħha fl-istat fiss qabel ingħatat id-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-farmakokinetika ta' Votubia ġew stmati f'żewġ studji b'doża waħda ta' pilloli Votubia mill-halq fi 8 u 34 individwu adult b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fl-ewwel studju, l-AUC medja ta' everolimus fi 8 individwi b'indeboliment moderat tal-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh B) kienet id-doppju ta' dik osservata fi 8 individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fit-tieni studju ta' 34 individwu b'funzjoni tal-fwied indebolita differenti imqabbla ma' individwi normali, kien hemm żidiet ta' 1.6, 3.3, u 3.6 drabi fl-esponiment (i.e. AUC_{0-inf}) għal individwi b'indeboliment hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u qawwi (Child-Pugh C) tal-fwied, rispettivament.

Simulazzjonijiet ta' farmakokinetika b'hafna doži ssostni r-rakkomandazzjonijiet ta' għoti ta'doži lill-individwi b'indeboliment tal-fwied abbażi tal-istat ta' Child-Pugh tagħhom.

Ibbażat fuq ir-rizultati taż-żewġ studji, aġġustament fid-doża huwa rrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 170 pazjent b'tumuri solidi avanzati, l-ebda influwenza sinifikanti ta' tneħħija tal-kreatinina (25-178 ml/min) ma kienet osservata fuq is-CL/F ta' everolimus. Indeboliment tal-kilwa wara trapjant (firxa ta' tneħħija tal-kreatinina minn 11-107 ml/min) m'affettwatx il-farmakokinetika ta' everolimus f'pazjenti bi trapjanti.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti b'SEGA, is- C_{min} ta' everolimus kien bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża skont il-firxa tad-doża minn 1.35 mg/m² sa 14.4 mg/m².

F'pazjenti b'SEGA, il-medja ġeometrika tal-valuri tas- C_{max} normalizzati għal doża ta' mg/m² f'pazjenti li għandhom <10 snin u 10-18-il sena kienu anqas b'54% u b'40%, rispettivament, minn dawk osservati fost l-adulti (>18-il sena), li jissuġġerixxi li t-tneħħija ta' everolimus kien oġġla f'pazjenti iżgħar. *Data* limitata minn pazjenti li għandhom <3 snin (n=13) turi li t-tneħħija normalizzata tal-BSA hi madwar darbtejn iktar f'pazjenti b'BSA baxx (BSA ta' 0.556 m²) milli fl-adulti. Għaldaqstant wieħed jassumi li l-pazjenti li għandhom <3 snin jistgħu jilhqqu qagħda stabbli aktar malajr (ara s-sezzjoni 4.2 dwar id-doži rrakkomandati).

Il-farmakokinetiċi ta' everolimus ma ġewx studjati f'pazjenti li għandhom inqas minn sena. Madanakollu, hu rappurtat li l-attività ta' CYP3A4 titnaqqas mat-twelid u tizzied matul l-ewwel sena ta' ħajja, li jista' jaffettwa t-tneħħija tal-prodott f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tinkludi 111-il pazjent b'SEGA li għandhom bejn 1.0 u 27.4 snin (inkluż 18-il pazjent li għandhom bejn sena u anqas minn 3 snin b'BSA ta' bejn 0.42 m² u 0.74 m²) uriet li t-tneħħija tal-BSA normalizzata hu normalment oghla f'pazjenti iżgħar. Simulazzjonijiet tal-mudell farmakokinetiku fil-popolazzjoni wrew li d-doża inizjali ta' 7 mg/m² tkun meħtieġa sabiex jinkiseb C_{min} meta tingħata doża ta' bejn 5 u 15 ng/ml f'pazjenti iżgħar minn 3 snin. Għaldaqstant, hi rrakkomandata doża oghla li tibda minn 7 mg/m² għal pazjenti li għandhom bejn sena u anqas minn 3 snin b'SEGA (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti b'TSC u b'attakki epilettiċi refrattorji mogħtija Votubia pilloli li jinxterdu, kienet osservata tendenza għal C_{min} aktar baxxa normalizzata skont id-doża (bħala mg/m²) fost pazjenti iżgħar. Is-C_{min} medja normalizzata skont id-doża mg/m² kienet aktar baxxa għall-gruppi ta' età iżgħar, li jindika li t-tneħħija ta' everolimus (normalizzata skont l-erja --tal-BSA) kienet oghla fost pazjenti iżgħar.

F'pazjenti b'TSC u b'attakki epilettiċi refrattorji, il-konċentrazzjonijiet ta' Votubia ġew investigati f'9 pazjenti b'età ta' bejn sena u <sentejn. Inghataw doži ta' 6 mg/m² (medda tad-doża assoluta ta' 1-5 mg) u wasslu għal konċentrazzjonijiet minimi bejn 2 u 10 ng/ml (medjan ta' 5 ng/ml; total ta' >50 kejl). M'hemm l-ebda data disponibbli f'pazjenti b'TSC-attakki epilettiċi taht l-età ta' sena.

Anzjani

Fi stima farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti morda bil-kanċer, ma kienet osservata l-ebda influwenza sinifikanti tal-età (27-85 sena) fuq it-tneħħija orali ta' everolimus.

Etniċità

Tneħħija orali (CL/F) tixxiebah fil-pazjenti Ġappuniżi u Kawkażiċi morda bil-kanċer u b'funzjonijiet tal-fwied jixxiebh. Fuq bażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, tneħħija orali (CL/F) hija ta' madwar 20% oghla f'pazjenti suwed bi trapjant.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

F'pazjenti b'TSC u attakki epilettiċi refrattorji, analizi tar-rigressjoni loġistika kundizzjonali abbażi tal-faži ewlenija tal-Istudju CRAD001M2304 biex tiġi stmata l-probabbiltà ta' rispons tal-attakki epilettiċi kontra n-Normalizzazzjoni maż-Żmien(TN)-C_{min} stratifikata skont is-sottogrupp tal-età wriet li kien hemm żieda doppja fit-TN-C_{min} li kienet assoċjata ma' żieda ta' 2.172 (95% CI: 1.229, 3.524) fost l-odds fejn jidhol ir-rispons tal-attakki epilettiċi fuq il-firxiet osservati ta' TN-C_{min} ta' 0.97 ng/ml sa 16.40 ng/ml. Il-frekwenza tal-attakki epilettiċi fil-linja bażi kienet fattur ewlieni fir-rispons tal-attakki epilettiċi (b'odds ratio ta' 0.978 [95% CI: 0.959, 0.998]). Dan l-eżitu kien konsistenti mar-riżultati tal-mudell ta' rigressjoni lineari li jwassru r-reġistru tal-frekwenza tal-attakki epilettiċi assoluta matul il-perjodu ta' manutenzjoni tal-faži ewlenija, li wriet li għal kull żieda doppja fit-TN-C_{min} kien hemm tnaqqis sinifikanti statistikament ta' 28% (95% CI: 12%, 42%) fil-frekwenza tal-attakki epilettiċi assoluti. Il-frekwenza tal-attakki epilettiċi fil-linja bażi u t-TN-C_{min} kienu t-tnejn fatturi sinifikanti ($\alpha=0.05$) fit-tbassir tal-frekwenza tal-attakki epilettiċi assoluti skont il-mudell ta' rigressjoni lineari.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil mhux kliniku ta' sigurtà ta' everolimus kien stmat fil-ġrieden, fil-firien, fi ħnieżer ta' razza żghira, fix-xadini u fil-fniek. L-organi fil-mira ewlenija kienu s-sistemi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (deġenerazzjoni tubulari tat-testikoli, tnaqqis fl-ammont tal-isperma fl-epididymis u atrofiya tal-utru) f'diversi speċi; il-pulmuni (żieda fil-makrofaġi tal-alveoli) fil-ġrieden u l-firien; il-frixa (degranulazzjoni u vakulazzjoni ta' ċelluli tal-exocrine f'xadini u ħnieżer ta' razza żghira, rispettivament, u deġenerazzjoni ta' ċelluli islets f'xadini), u l-ġhajnejn (opaċitajiet tal-lenti fil-linja ta' sutura anterjuri) fil-firien biss. Tibdiliet żgħar fil-kliewi dehru fil-far (taħrix ta' lipofuscin relatat mal-età fl-epitelju tubulari, żieda fl-idronefroži) u fil-ġurdien (taħrix ta' feriti li diġà hemm). Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fil-kliewi fix-xadini jew fil-ħnieżer ta' razza żghira.

Everolimus deher li jharrax b'mod spontanju mard li jkun hemm diġà (mijokardite kronika fil-firien, infezzjoni tal-plażma u l-qalb bil-virus coxsackie fix-xadini, infestazzjoni b'coccidia fl-apparat gastrointestinali tal-ħnieżer żgħar, ġriċi fil-ġilda fil-ġrieden u x-xadini). Dawn is-sejbiet kienu ġeneralment osservati fil-livelli tal-esponiment sistemiku fil-firxa tal-esponiment terapewtiku jew f'livell oġhla, bl-eċċezzjoni tas-sejbiet fil-firien, li seħhew f'esponiment anqas minn dak terapewtiku minhabba distribuzzjoni għolja fit-tessuti.

Fi studju ta' fertilità tar-raġel fil-firien, il-morfoloġija tat-testikoli kienet affettwata f'doża ta' 0.5 mg/kg u aktar, u l-motilità tal-isperma, l-ġhadd ta' sperma, u l-livelli ta' testosterone fil-plażma kienu mnaqqsa f'doża ta' 5 mg/kg, li hija fil-firxa ta' esponiment terapewtiku u li kkawżat tnaqqis fil-fertilità tar-raġel. Kien hemm evidenza ta' reversibilità.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali l-fertilità femminili ma kinitx affettwata. Madankollu, doži orali ta' everolimus f'firien femminili ta' ≥ 0.1 mg/kg (madwar 4% tal-AUC_{0-24siegħa} f'pazjenti li jirċievu d-doża ta' 10 mg kuljum) wasslu għal żidiet fit-telf tal-fetu qabel l-impjantazzjoni.

Everolimus għadda għal ġol-plaċenta u kien tossiku għall-fetu. Fil-firien, everolimus ikkawża tossiċità tal-fetu/embriju f'esponiment sistemiku anqas mil-livell terapewtiku. Dan intwera bħala mortalità u piż tal-fetu mnaqqas. L-inċidenza ta' varjazzjonijiet skeletrali u malformazzjonijiet (eż. sternu mixquq) żdiedet f'doži ta' 0.3 u 0.9 mg/kg. Fil-fniek, it-tossiċità tal-embriju kienet evidenti bħala żieda ta' risorbimenti tard.

Waqt studji fuq it-tossiċità fuq firien żgħażaġh, it-tossiċità sistemika kienet tinkludi tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem, fil-konsum tal-ikel, u dewmien fil-kisba ta' xi aspetti ewlenin ta' żvilupp, bi rkupru sħiħ jew parzjali wara t-twaqqif tad-dożagġ. Jidher li m'hemmx differenza sinifikanti fejn tidhol is-sensittività tal-annimali żgħażaġh għar-reazzjonijiet avversi ta' everolimus imqabbla mal-annimali adulti, hlief, possibbilment, għal sejba relatata speċifikament mal-lenti fil-firien (fejn l-annimali żgħar dehru li huma aktar suxxettibbli). Studju dwar it-tossiċità f'xadini żgħażaġh ma weriex xi tossiċità rilevanti.

Studji ta' tossiċità tal-ġeni li inkludew punti aħharin ta' tossiċità tal-ġeni rilevanti ma wrew l-ebda evidenza ta' attività klastoġenika jew mutaġenika. L-ġhoti ta' everolimus sa sentejn ma indikax potenzjal onkoġeniku fil-ġrieden u l-firien sal-oġhla doži, li jikkorrispondu rispettivament għal 4.3 u 0.2 drabi l-esponiment kliniku stmat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Butylated hydroxytoluene (E321)
Magnesium stearate
Lactose monohydrate
Hypromellose
Crospovidone type A
Mannitol
Cellulose microcrystalline
Silica colloidal anhydrous

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu

sentejn.

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu

3 snin.

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu

3 snin.

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu

3 snin.

L-istabbiltà tas-sospensjoni lesta biex tintuża intweriet għal 30 minuta meta tintuża siringa orali jew 60 minuta meta tintuża tazza żgħira. Is-sospensjoni għandha tingħata minnufih wara li tithejja. Jekk ma tingħatax fi żmien 30 minuta mit-thejjija meta tintuża siringa orali jew 60 minuta meta tintuża tazza żgħira, is-sospensjoni għandha tintrema u għandha tithejja sospensjoni ġdida.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Aluminju/poliamide/aluminju/folja mtaqqba ta' doża waħda tal-PVC li fiha 10 x 1 pilloli li jinxterdu.

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu

Pakketti li fihom 30 x 1 pillola li tinxtered.

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu

Pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 100 x 1 pillola li tinxtered.

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu

Pakketti li fihom 30 x 1 jew 100 x 1 pillola li tinxtered

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu

Pakketti li fihom 30 x 1 jew 100 x 1 pillola li tinxtered

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġar

Użu ta' siringa orali

Id-doża preskritta ta' Votubia pilloli li jinxterdu għandha titpoġġa f' siringa ta' dożaġġ orali ta' 10 ml b'gradwazzjoni f'żidiet ta' 1 ml. M'għandhomx jinqabżu total ta' 10 mg ta' Votubia pilloli li jinxterdu f'kull siringa permezz ta' massimu ta' 5 pilloli li jinxterdu. Jekk tkun meħtieġa doża oġġla jew numru akbar ta' pilloli, għandha tiġi ppreparata siringa oħra. Il-pilloli li jinxterdu m'għandhomx jiġu maqsuma jew imfarka. Madwar 5 ml ta' ilma u 4 ml ta' arja għandhom jingibdu fis-siringa. Is-siringa mimlija għandha titqiegħed f'kontenitur (bit-tarf jipponta 'l fuq) għal 3 minuti, sakemm Votubia pilloli li jinxterdu jkunu f'suspensjoni. Is-siringa għandha tinqaleb ta' taħt fuq bil-mod għal 5 darbiet immedjatament qabel l-ġhoti. Wara l-ġhoti tas-suspensjoni ppreparata, madwar 5 ml ta' ilma u 4 ml ta' arja għandhom jingibdu fl-istess siringa, u l-kontenut għandu jiġi mdawwar biex kwalunkwe frak li jkun fadal jitqiegħed f'suspensjoni. Għandu jingħata l-kontenut kollu tas-siringa.

Użu ta' tazza żgħira

Id-doża preskritta Votubia pilloli li jinxterdu għandha titpoġġa f'tazza żgħira (daqs massimu ta' 100 ml) li jkun fiha madwar 25 ml ta' ilma. M'għandhomx jinqabżu total ta' 10 mg ta' Votubia pilloli li jinxterdu f'kull tazza permezz ta' massimu ta' 5 pilloli li jinxterdu. Jekk tkun meħtieġa doża oġġla jew numru akbar ta' pilloli, għandha tiġi ppreparata tazza oħra. Il-pilloli li jinxterdu m'għandhomx jiġu maqsuma jew imfarka. Għandhom jithallew jgħaddu tliet minuti biex issir is-suspensjoni. Il-kontenut għandu jithawwad bil-mod b'kuċċarina u mbagħad għandu jingħata minnufih. Wara l-ġhoti tas-suspensjoni ppreparat, għandhom jiġu miżjuda 25 ml ta' ilma u jithawdu bl-istess kuċċarina biex kwalunkwe frak li jkun fadal jitqiegħed f'suspensjoni. Għandu jingħata l-kontenut kollu tat-tazza.

Fi tmiem il-fuljett ta' tagħrif għandek sett shiħ ta' informazzjoni illustrata, ara "Tagħrif dwar l-użu".

Tagħrif importanti għall-persuni li qed jiehdu hsieb il-pazjent

Mhux magħruf kemm hu l-assorbiment ta' everolimus permezz ta' espożizzjoni topikali. Għaldaqstant dawk li jipprovdur l-kura huma mheġġa sabiex jevitaw kuntatt mas-suspensjoni. L-idejn għandhom jinħaslu sew qabel u wara t-thejjija tas-suspensjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu

EU/1/11/710/014-015

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02 Settembru 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 23 Lulju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 2.5 mg pilloli
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**Pillola**

10 x 1 pillola
30 x 1 pillola
100 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 2.5 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 2.5 mg pilloli
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 5 mg pilloli
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(1)

Kull pillola fiha 5 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**Pillola**

30 x 1 pillola
100 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 5 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 5 mg pilloli
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 10 mg pilloli
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**Pillola**

10 x 1 pillola
30 x 1 pillola
100 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 10 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 10 mg pilloli
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola li tinxtered fiha 1 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered

30 x 1 pillola li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Il-pilloli jridu jinxterdu fl-ilma qabel ma jittiehdu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/710/016 30 x 1 pillola li jinxterdu

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu, forma mqassra [pilloli disp] aċċettata, jekk meħtieġa minhabba raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola li tinxtered fiha 2 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered

10 x 1 pillola li jinxterdu
30 x 1 pillola li jinxterdu
100 x 1 pillola li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Il-pilloli jridu jinxterdu fl-ilma qabel ma jittiehdu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/710/009	10 x 1 pilloli li jinxterdu
EU/1/11/710/010	30 x 1 pillola li jinxterdu
EU/1/11/710/011	100 x 1 pillola li jinxterdu

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu, forma mqassra [pilloli disp] aċċettata, jekk meħtieġa minhabba raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola li tinxtered fiha 3 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered

30 x 1 pillola li jinxterdu
100 x 1 pillola li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Il-pilloli jridu jinxterdu fl-ilma qabel ma jittiehdu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/710/012	30 x 1 pillola li jinxterdu
EU/1/11/710/013	100 x 1 pillola li jinxterdu

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu, forma mqassra [pilloli disp] aċċettata, jekk meħtieġa minhabba raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola li tinxtered fiha 5 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered

30 x 1 pillola li jinxterdu
100 x 1 pillola li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Il-pilloli jridu jinxterdu fl-ilma qabel ma jittiehdu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/710/014	30 x 1 pillola li jinxterdu
EU/1/11/710/015	100 x 1 pillola li jinxterdu

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu, forma mqassra [pilloli disp] aċċettata, jekk meħtieġa minhabba raġunijiet tekniċi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Votubia 2.5 mg pilloli

Votubia 5 mg pilloli

Votubia 10 mg pilloli

everolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Votubia u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Votubia
3. Kif għandek tieħu Votubia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Votubia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Votubia u għalxiex jintuża

Votubia huwa medicina għal kontra t-tumur li tista' żżomm ċerti ċelluli fil-gisem milli jikbru. Fih sustanza attiva msejha everolimus li tista' tnaqqas id-daqs ta' tumuri tal-kliewi msejha angjomijolipoma renali u t-tumuri fil-moħħ imsejha astrocitomi subependimali b'ċellula ġganta (SEGA). Dawn it-tumuri jinholqu minħabba disturb ġenetiku msejjaħ kumpless sklerozi tuberozi (TSC).

Il-pilloli Votubia jintużaw biex jittrattaw:

- TSC b'angjomijolipoma renali f'adulti li ma jeħtigux operazzjoni immedjata.
- SEGA assoċjata ma' TSC f'adulti u tfal li fil-każ tagħhom ma jistgħux ikunu operati.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Votubia

Jekk qed tingħata trattament għal TSC b'angjomijolipoma renali, Votubia se jingħatalek biss minn tabib bl-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'TSC.

Jekk int qed tingħata trattament għal SEGA assoċjata ma' TSC, Votubia jingħata biss minn tabib li għandu l-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'SEGA u li għandu aċċess għat-testijiet tad-demmi li se jkejlu kemm hemm Votubia fid-demmi tiegħek.

Segwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib. Huma jistgħu ma jaqblux mal-informazzjoni ġenerali li hawn f'dan il-fuljett. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar Votubia jew inkella dwar għala ngħatalek, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tihux Votubia

- **jekk inti allergiku** għal everolimus, għal sustanzi relatati miegħu bħal sirolimus jew temsirolimus, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk kellek reazzjonijiet allergiċi, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Votubia:

- jekk inti għandek xi problemi bil-fwied jew jekk inti qatt kellek xi marda li setgħet affettwatlek il-fwied. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jippreskrivi doża differenti ta' Votubia jew waqqaf it-trattament, jew għal żmien qasir jew għal kollox.
- jekk inti għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demm tieghek). Votubia jista' jżid il-livelli taz-zokkor fid-demm u jiggrava d-dijabete mellitus. Dan jista' jwassal li jkollok bżonn ta' insulina u/jew ta' terapija b'mezzi oħra kontra d-dijabete. Għid lit-tabib tieghek jekk qed ikollok għatx esagerat jew jekk qed tgħaddi awrina aktar spiss.
- jekk inti għandek bżonn tighata xi tilqima waqt li tkun qed tiehu Votubia minhabba li t-tilqima tista' tkun anqas effettiva. F'każ ta' tfal b'SEGA, hu importanti li ssir diskussjoni mat-tabib dwar il-programm ta' tilqim għat-tfal qabel it-trattament b'Votubia.
- jekk inti għandek livell għoli ta' kolesterol. Votubia jista' jgħolli l-kolesterol u/jew xahmijiet oħrajn fid-demm.
- jekk inti għadek kemm għamilt operazzjoni serja, jew jekk għad għandek ferita minhabba l-operazzjoni u li għadha ma feqitx. Votubia jista' jżid ir-riskju li jkun hemm problema biex ifiequ l-feriti.
- jekk għandek xi infezzjoni. Jista' jkun neċessarju li titratta l-infezzjoni tieghek qabel ma tibda Votubia.
- jekk xi darba kellek l-epatite B, minhabba li din tista' terġa' ssehh mill-ġdid waqt il-kura b'Votubia (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
- jekk irċevejt jew wasalt biex tirċievi terapija bir-radjazzjoni.

Votubia jista' wkoll:

- jikkawża ulċeri fil-ħalq (ulċerazzjoni orali).
- idgħajjef is-sistema immunitarja tieghek. Għaldaqstant, tista' tkun f'riskju li tiehu xi infezzjoni waqt li qed tiehu Votubia. Jekk għandek id-deni jew sinjali oħrajn ta' infezzjoni, kellem lit-tabib tieghek. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi u jista' jkollhom konsegwenzi fatali fl-adulti u t-tfal.
- jaffettwa l-funzjoni tal-kliewi. Għaldaqstant, it-tabib se josserva l-funzjoni tal-kliewi inti u tiehu Votubia.
- iwassal għal qtugħ ta' nifs, sogħla jew deni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
- jikkawża kumplikazzjonijiet mit-terapija bir-radjazzjoni. Kumplikazzjonijiet severi mir-radjuterapija (bħal qtugħ ta' nifs, dardir, dijarea, raxx tal-ġilda u wġiġh fil-ħalq, il-ħanek u l-griżmejn), inkluz każijiet fatali, li kienu osservati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu everolimus fl-istess żmien bħala terapija bir-radjazzjoni jew li kienu qed jieħdu everolimus ftit wara li kellhom terapija bir-radjazzjoni. Barra dan, kien irrappurtat l-hekk imsejjaħ sindrome ta' recall għar-radjazzjoni (inkluz ħmura fil-ġilda jew infjammazzjoni tal-pulmun fil-post fejn kienet inghatat terapija bir-radjazzjoni) kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom terapija bir-radjazzjoni fil-passat. Għid lit-tabib tieghek jekk qed tippjana li jkollok terapija bir-radjazzjoni fil-futur qrib, jew jekk kellek terapija bir-radjazzjoni qabel.

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk qed tbat minn dawn is-sintomi.

Inti se jkollok testijiet tad-demm qabel u minn żmien għal żmien waqt il-kura. Dawn se jiċċekkjaw l-ammont ta' ċelluli tad-demm (ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u plejtlits) fil-ġisem tieghek biex tara jekk Votubia huwiex qed ikollu effett mhux mixtieq fuq dawn iċ-ċelluli. Testijiet oħra tad-demm jistgħu jsiru wkoll biex tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-kliewi tieghek (livelli tal-kreatinina, nitroġenu tal-urea tad-demm jew proteini urinarij), il-funzjoni tal-fwied (livelli tat-transaminasi) u l-livelli taz-zokkor u tal-lipidi fid-demm. Dan minhabba li dawn jistgħu wkoll jiġu affettwati minn Votubia.

Jekk tingħata Votubia għat-trattament ta' SEGA assoċjata ma' TSC, huwa meħtieġ ukoll li jsiru testijiet regolari tad-demm biex jitkejjel l-ammont ta' Votubia fid-demm tieghek minhabba li dan jista' jgħin lit-tabib tieghek jiddeċiedi kemm għandek bżonn tiehu Votubia.

Tfal u adolexxenti

Votubia jista' jintuża fi tfal u adolexxenti b'SEGA assoċjata ma' TSC.

Votubia m'għandux jintuża fi tfal jew adolexxenti b'TSC li għandhom anġjomijolipoma renali fin-nuqqas ta' SEGA, minhabba li għadu ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Votubia

Votubia jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Jekk inti qed tiegħu mediċini oħra fl-istess waqt ta' Votubia, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' Votubia jew tal-mediċini l-oħra.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju li jkun hemm effetti sekondarji b'Votubia:

- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, jew fluconazole u mediċini oħra kontra l-fungu li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet tal-fungu.
- clarithromycin, telithromycin jew erythromycin, antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet tal-batterji.
- ritonavir, u mediċini oħrajn li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni HIV/AIDS.
- verapamil jew diltiazem, li jintużaw biex jikkuraw kundizzjonijiet tal-qalb jew pressjoni għolja.
- dronedarone, medicina li tintuża biex tirregola it-taħbit tal-qalb.
- ciclosporin, medicina użata biex twaqqaf lill-ġisem milli jirriġetta trapjanti tal-organi.
- imatinib, użat biex jimpedixxi l-iżvilupp ta' ċelluli abnormali.
- inibituri tal-enzima li tikkonverti l-aġġotensin (ACE) (bħal ramipril) użati sabiex jitrattaw il-pressjoni għolja jew problemi oħra kardjovaskulari.
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet).

Dawn li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Votubia:

- rifampicin, li jintuża biex jikkura t-tuberkulożi (TB).
- efavirenz jew nevirapine, li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni HIV/AIDS.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), prodott tal-ħxejjex li jintuża biex jikkura d-depressjoni u kundizzjonijiet oħra.
- dexamethasone, kortikosteroidja użata biex jikkuraw firxa wiesgħa ta' kundizzjonijiet inkluż problemi infjammatorji jew immuni.
- phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital u mediċini oħra kontra l-epilessija li jintużaw biex iwaqqfu aċċessjonijiet jew attakki ta' epilessija.

Il-mediċini kollha mniżżla hawn fuq għandhom jiġu evitati waqt kura b'Votubia. Jekk inti qed tiegħu kwalunkwe waħda minnhom, it-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina differenti, jew jista' jbidillek id-doża li għandek ta' Votubia.

Jekk qed tiegħu mediċini għal kontra l-aċċessjonijiet, bidla fid-doża tal-medicina għal kontra l-aċċessjonijiet (żieda jew tnaqqis) tista' twassal għall-ħtieġa ta' bidla fid-doża ta' Votubia. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dan. Jekk id-doża tal-medicina tiegħek għal kontra l-aċċessjonijiet tinbidel, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Votubia ma' ikel u xorb

Inti m'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt it-trattament tiegħek b'Votubia. Dan jista' jżid l-ammont ta' Votubia fid-demm tiegħek, potenzjalment għall-livelli perikolużi.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

Votubia jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx u mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni mill-aktar effettiva waqt il-kura, u sa 8 ġimgħa wara t-tmiem tat-trattament. Jekk, minkejja dawn il-miżuri, inti taħseb li stajt tfrigt tqila, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir **qabel** ma tiehu aktar Votubia.

Treddigh

Votubia jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li qed titredda'. M'għandekx tredda' waqt il-kura u għal ġimgħtejn wara l-aħħar doża ta' Votubia. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Fertilità

Votubia jista' jaffettwa l-fertilità fl-irġiel u n-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li jkollok it-tfal.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a b'mod mhux tas-soltu (l-għeja hija effett sekondarju komuni), oqghod attent/a meta ssuq jew thaddem magni.

Votubia fih il-lactose

Votubia fih il-lactose (zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Votubia

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Votubia jeżisti bħala pilloli u pilloli li jinxterdu. Dejjem hu l-pilloli biss jew il-pilloli li jinxterdu biss, u qatt m'għandek thallathom flimkien. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu Votubia

Jekk qed tingħata Votubia għat-trattament ta' TSC b'angjomijolipoma renali, id-doża tas-soltu hi ta' 10 mg, li trid tittiehed darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda doża oghla jew aktar baxxa skont il-htigijiet tat-trattament individwali, ngħidu ahna jekk għandek problemi bil-fwied tiegħek jew jekk qed tiehu ċerti mediċini oħrajn barra Votubia.

Jekk qed tiehu Votubia għat-trattament ta' TSC b'SEGA, it-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża ta' Votubia li teħtieġ tiehu u dan skont:

- l-età tiegħek
- il-piż tiegħek
- kemm hu b'saħħtu l-fwied tiegħek
- il-mediċini l-oħrajn li qed tiehu.

Isirulek testijiet tad-demmm waqt it-trattament b'Votubia. Dan sabiex jitkejjel l-ammont ta' Votubia fid-demmm tiegħek u tinstab l-aħjar doża għalik kuljum.

Jekk inti qed thoss ċerti effetti sekondarji (ara sezzjoni 4) waqt li inti tkun qed tiehu Votubia, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf il-kura, għal żmien qasir jew għal kollox.

Kif għandek tiehu din il-mediċina

- Hu l-pilloli Votubia darba kuljum.
- Hudhom fl-istess hin kuljum.
- Tista' tohodhom kemm mal-ikel jew mingħajr, imma jeħtieġ li tagħmel dan bl-istess mod kuljum.

Ibla' l-pillolai shiha ma' tazza ilma. Tomghodx u tfarrakx il-pilloli. Jekk qed tiehu l-pilloli Votubia ghat-trattament ta' TSC b'SEGA u jekk ma tistax tibra l-pilloli shaħ, tista' thollhom f'tazza bl-ilma:

- Itfa' l-ammont ta' pilloli mehtiega f'tazza bl-ilma (madwar 30 ml).
- Hawwad bil-mod il-kontenut fit-tazza sakemm il-pilloli titfarrak (jitfarrku) (madwar 7 minuti) u wara ixrob il-kontenut minnufih.
- Erga' imla t-tazza bl-istess ammont ta' ilma (madwar 30 ml), hawwad bi-mod l-kontenut li fadal u ixrob l-ammont shih biex tkun cert li hadt id-doza shiha tal-pilloli Votubia.
- Jekk mehtieg, ixrob aktar ilma biex tlahlah kull fdal li jifdal f'halqek.

Taghrif speċjali għal dawk li jipprovdu l-kura

Nissuggerixxu lil dawk li jipprovdu l-kura sabiex jevitaw kuntatt mas-sospensjonijiet tal-pilloli Votubia. Aħsel idejk sew qabel thejji u wara li thejji s-sospensjoni.

Jekk tiehu Votubia aktar milli suppost

- Jekk hadt iż-żejjed Votubia, jew jekk xi haddiehor jiehu l-pilloli tiegħek bi żball, ara tabib jew mur l-isptar minnufih. Tista' tkun mehtiega kura urgenti.
- Hu l-kaxxa u dan il-fuljett biex it-tabib ikun jaf xi tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Votubia

Jekk tinsa tiehu doza, hu d-doza li jkun imiss kif skedat. M'għandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Votubia

Tiqafx tiehu l-pilloli Votubia sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

WAQQAF it-tehid ta' Votubia u fittex għajnuna medika immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi wiehed mis-sinjali ta' reazzjoni allergika li ġejjin:

- diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'
- nefha fil-wieċ, xufftejn, ilsien jew grizmejn (sinjali ta' anġjoedima)
- ħakk sever tal-gilda, b'raxx aħmar jew b'ponot imqabbża

Effetti sekondarji serji ta' Votubia jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir (sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun minhabba infezzjoni, magħrufa wkoll bħala pulmonite)

Effetti sekondarji komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Nefha, sensazzjoni ta' toqla jew għafis, uġiġħ, mobilità limitata ta' partijiet tal-ġisem (dan jista' jseħh f'kull parti tal-ġisem u huwa sinjal potenzjali ta' akkumulazzjoni mhux normali ta' fluwidu fit-tessut l-artab minhabba sadd fis-sistema limfatika, magħrufa wkoll bħala limfoedima)
- Raxx, ħakk, urtikarja, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra', sturdament (sinjali ta' reazzjoni allergika serja, magħrufa wkoll bħala sensittività eċċessiva)
- Deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir (sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun, magħrufa wkoll bħala pulmonite)

Effetti sekundarji mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100*)

- Raxx ta' nfafet żgħar mimlija b'likwidu, li jidhru fuq ġilda ħamra (sinjali ta' infezzjoni kkawżata minn virus li potenzjalment tista' tkun severa, magħruf ukoll bħala herpes zoster)
- Deni, tertir, nifs u rata tat-taħbit tal-qalb mgħagħla, raxx, u possibbilment konfużjoni u diżorjentament (sinjali ta' infezzjoni serja, magħrufa wkoll bħala sepsi)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji, għid lit-tabib tiegħek immedjatement għax dan jista' jkollu konsegwenzi fatali.

Effetti sekundarji possibli oħra ta' Votubia jinkludu:

Effetti sekundarji komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq
- Uġiġħ fil-grizmejn u imnieher iqattar (nażofaringite)
- Uġiġħ ta' ras, pressjoni fl-ġhajnejn, imnieher jew fiż-żona tal-ħaddejn (sinjali ta' infjammazzjoni tas-sinuisis u passaġġi fl-imnieher, magħrufa wkoll bħala sinožite)
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Livell għoli ta' lipidi (xaħmijiet) fid-demmm (iperkolesterolimja)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Sogħla
- Ulċeri fil-ħalq
- Dijarrea
- Rimettar
- Akne
- Raxx fil-ġilda
- Thossok għajjen
- Deni
- Disturbi fil-mestrwazzjoni bħal nuqqas ta' periods (amenorrea) jew periods irregolari
- Uġiġħ fil-grizmejn (faringite)
- Uġiġħ ta' ras, sturdament, sinjali ta' pressjoni għolja

Effetti sekundarji komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
- Ħniek minfuħin u li jnixxu d-demmm (sinjali ta' infjammazzjoni tal-ħanek, magħrufa wkoll bħala ġingivite)
- Infjammazzjoni fil-ġilda (ċellulite)
- Livell għoli ta' lipidi (xaħmijiet) fid-demmm (iperlipidimja, żieda fit-trigliceridi)
- Livell baxx ta' fosfat fid-demmm (ipofosfatemija)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demmm (iperglicemija)
- Għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm, magħrufa wkoll bħala anemija)
- Deni, uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, magħrufa wkoll bħala lewkopenija, limfopenija, newtrogenija)
- Fsada jew tbengil spontanju (sinjali ta' livell baxx ta' plejtlits, magħrufa wkoll bħala trombocitopenija)
- Uġiġħ fil-ħalq
- Fsada mill-imnieher (epistassi)
- Stonku mhux f'postu bħal thossok imdardar (dardir)
- Uġiġħ addominali
- Uġiġħ sever fil-parti t'isfel tal-addome u tal-pelvi li jista' jkun qawwi, b'irregolaritajiet mestrwali (ċesta fl-ovarji)
- Ammont eċċessiv ta' gass fl-imsaren (gass)
- Konstipazzjoni

- Uġiġh addominali, dardir, rimettar, dijarea, nefha u okkupazzjoni fl-addome (sinjali ta' infjammazzjoni tal-rita tal-istonku, magħrufa wkoll bħala gastrite jew gastroenterite virali)
- Ġilda xotta, ħakk (prurite)
- Kondizzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġilda kkaratterizzata minn ħmura, ħakk, u ċesti mimlija b'likwidu li jnixxu li jiffurmaw qoxra jew jibbiesu (dermatite akneiform)
- Twaqqiġ tax-xagħar (allopecja)
- Proteini fl-awrina
- Disturbi fil-mestrwazzjoni bħal periods qawwija (menorragija), jew fsada vaginali
- Diffikultà biex torqod (insomnija)
- Irritabbiltà
- Aggressjoni
- Livell għoli ta' enzima msejjaħ lactate dehydrogenase fid-demmi li jagħti informazzjoni dwar is-saħħa ta' ċerti organi
- Livell għoli tal-ormon li jibda' l-ovulazzjoni (żieda tal-ormon li jillutenizza fid-demmi)
- Telf tal-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100*)

- Spażmi fil-muskoli, deni, awrina ħamra fil-kannella li jistgħu jkunu sintomi ta' disturb muskulari (rabdomijoli)
- Sogħla bil-bili, uġiġh fis-sider, deni (sinjali ta' infjammazzjoni tal-passaġġi tal-arja, magħrufa wkoll bħala bronkite virali)
- Sens ta' tegħim disturbat (diżgweżja)
- Disturbi fil-mestrwazzjoni bħal ittardjar tal-periods
- Livell oġhla tal-ormon riproduttiv tan-nisa (żieda tal-ormon li jistimula l-follikoli fid-demmi)

Mhux magħrufa (*ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli*)

- Radjazzjoni fis-sit ta' terapija bir-radjazzjoni preċedenti, eż. ħmura fil-ġilda jew infjammazzjoni tal-pulmun (l-hekk imsejjaħ sindrome ta' recall tar-radjazzjoni)
- Aggravazzjoni tal-effetti sekondarji mit-trattament tar-radjazzjoni

Jekk dawn l-effetti sekondarji jaggravaw jekk joghġbok għid lit-tabib u/jew lill-ispizjar tiegħek. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati u ġeneralment jgħaddu jekk il-kura tiegħek tiġi nterrotta għal ftit jiem.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati f'pazjenti mogħtija everolimus għat-trattament ta' kundizzjonijiet minn barra TSC:

- Disturbi fil-kliewi: tibdil fil-frekwenza jew nuqqas ta' awrina jistgħu jkunu sintomi ta' kollass tal-kliewi u kienu osservati f'xi pazjenti mogħtija everolimus. Sintomi oħrajn jistgħu jinkludu tibdil fit-test tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina).
- Sintomi ta' kollass tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs meta timtedd, nefha tas-saqajn jew ir-riġlejn
- Imblukkar jew sadd tal-vini tad-demmi fir-riġlejn (trombozi tal-vini profonda). Is-sintomi jistgħu jinkludu nefha u/jew uġiġh f'wieħed minn riġlejk, normalment fil-pexxun, ġilda ħamra jew shuna fil-partijiet affettwati
- Problemi biex jitfejq l-feriti
- Livelli għolja ta' zokkor fid-demmi (iperglicemija)

Ġiet osservata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu everolimus. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi ta' epatite B waqt il-kura tiegħek b'everolimus. L-ewwel sintomi jistgħu jinkludu deni, raxx fil-ġilda, uġiġh fil-ġogi u infjammazzjoni. Sintomi oħra jistgħu jinkludu gheja, telf tal-aptit, dardir, suffejra (tisfar il-ġilda), u uġiġh ta' żaqq in-naħa tal-lemin ta' fuq. Ippurgar ċar jew awrina skura jistgħu wkoll ikunu sinjali tal-epatite.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Votubia

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew fuq il-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
- Iftaħ il-folja eżatt qabel ma tieħu l-pilloli Votubia.
- Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikollu ħsara jew juri sinjali li nfetaħ.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fihom il-pilloli Votubia

- Is-sustanza attiva hi everolimus.
Kull pillola ta' Votubia 2.5 mg fiha 2.5 mg ta' everolimus.
Kull pillola ta' Votubia 5 mg fiha 5 mg ta' everolimus.
Kull pillola ta' Votubia 10 mg fiha 10 mg ta' everolimus.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma butylated hydroxytoluene (E321), magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone type A u lactose anhydrous (ara sezzjoni 2 "Votubia fiha lactose").

Kif jidhru l-pilloli Votubia u l-kontenut tal-pakkett

Votubia 2.5 mg pilloli huma minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin. Huma mnaqqxin b'"LCL" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 5 mg pilloli huma minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin. Huma mnaqqxin b'"5" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Votubia 10 mg pilloli huma minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin. Huma mnaqqxin b'"UHE" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Votubia 2.5 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 100 x 1 pillola f'folji mtaqqbin ta' doża waħda ta' 10 x 1 pillola kull waħda.

Il-pilloli Votubia 5 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 30 x 1 jew 100 x 1 pillola f'folji mtaqqbin ta' doża waħda ta' 10 x 1 pillola kull waħda.

Il-pilloli Votubia 10 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 100 x 1 pillola f'folji mtaqqbin ta' doża waħda ta' 10 x 1 pillola kull waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew il-qawwiet kollha jkunu fis-suq f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu

Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu

Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu

Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu

everolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Votubia u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Votubia
3. Kif għandek tiehu Votubia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Votubia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Votubia u għalxiex jintuża

Votubia pilloli li jinxterdu fihom sustanza attiva msejja everolimus. Din tintuża biex tikkura tfal li għandhom minn sentejn 'il fuq u adulti b'attakki epilettiċi parzjali bi jew mingħajr ġeneralizzazzjoni sekondarja (epilessija) assoċjata ma' disturb ġenetiku msejja sklerożi tuberuża kumplessa (TSC) u li ma jkunux ikkontrollati b'medicini antiepilettiċi oħrajn. Attakki epilettiċi parzjali jibdew billi jaffettwaw biss naħa waħda tal-moħħ, iżda jistgħu jinfirxu u jestendu għal partijiet ikbar fuq iż-żewġ naħat tal-moħħ (imsejja "ġeneralizzazzjoni sekondarja"). Votubia pilloli li jinxterdu jingħataw flimkien ma' medicini oħra għall-epilessija.

Votubia huwa wkoll medicina għal kontra t-tumur li tista' żżomm ċerti ċelluli fil-ġisem milli jikbru. Tista' tnaqqas id-daqs ta' tumuri fil-moħħ imsejja astrocitomi subependimali b'ċellula ġganta (SEGA) li jistgħu wkoll jinholqu minhabba TSC.

Il-pilloli li jinxterdu Votubia jintużaw biex jittrattaw SEGA assoċjata ma' TSC f'adulti u tfal li fil-każ tagħhom ma jistgħux ikunu operati.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Votubia

Votubia jingħata biss minn tabib li għandu l-esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'SEGA jew attacchi epilettiċi u li għandu aċċess għat-testijiet tad-demm li se jkejlu kemm hemm Votubia fid-demm tiegħek.

Segwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib. Huma jistgħu ma jaqblux mal-informazzjoni ġenerali li hawn f'dan il-fuljett. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar Votubia jew inkella dwar għala ngħatalek, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tihux Votubia

- **jekk inti allergiku** għal everolimus, għal sustanzi relatati miegħu bħal sirolimus jew temsirolimus, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk kellek reazzjonijiet allergiċi, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Votubia:

- jekk inti għandek xi problemi bil-fwied jew jekk inti qatt kellek xi marda li setgħet affettwatlek il-fwied. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jippreskrivi doża differenti ta' Votubia jew waqqaf it-trattament, jew għal żmien qasir jew għal kollox.
- jekk inti għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek). Votubia jista' jżid il-livelli taz-zokkor fid-demm u jiggrava d-dijabete mellitus. Dan jista' jwassal li jkollok bżonn ta' insulina u/jew ta' terapija b'mezzi oħra kontra d-dijabete. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed ikollok għatx esagerat jew jekk qed tgħaddi awrina aktar spiss.
- jekk inti għandek bżonn tighata xi tilqima waqt li tkun qed tiehu Votubia minhabba li t-tilqima tista' tkun anqas effettiva. F'każ ta' tfal b'SEGA jew attacki epilettiċi, hu importanti li ssir diskussjoni mat-tabib dwar il-programm ta' tilqim għat-tfal qabel it-trattament b'Votubia.
- jekk inti għandek livell għoli ta' kolesterol. Votubia jista' jgħolli l-kolesterol u/jew xahmijiet oħrajn fid-demm.
- jekk inti għadek kemm għamilt operazzjoni serja, jew jekk għad għandek ferita minhabba l-operazzjoni u li għadha ma feqitx. Votubia jista' jżid ir-riskju li jkun hemm problema biex ifiequ l-feriti.
- jekk għandek xi infezzjoni. Jista' jkun neċessarju li titratta l-infezzjoni tiegħek qabel ma tibda Votubia.
- jekk xi darba kellek l-epatite B, minhabba li din tista' terġa' ssehh mill-ġdid waqt il-kura b'Votubia (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
- jekk irċevejt jew wasalt biex tirċievi terapija bir-radjazzjoni.

Votubia jista' wkoll:

- jikkawża ulċeri fil-halq (ulċerazzjoni orali).
- idgħajef is-sistema immunitarja tiegħek. Għaldaqstant, tista' tkun f'riskju li tiehu xi infezzjoni waqt li qed tiehu Votubia. Jekk għandek id-deni jew sinjali oħrajn ta' infezzjoni, kellem lit-tabib tiegħek. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi u jista' jkollhom konsegwenzi fatali fl-adulti u t-tfal.
- jaffettwa l-funzjoni tal-kliwi. Għaldaqstant, it-tabib se josserva l-funzjoni tal-kliwi inti u tiehu Votubia.
- iwassal għal qtugħ ta' nifs, sogħla jew deni (ara sezzjoni 4 "Effetti sekondarji li jista' jkollu").
- jikkawża kumplikazzjonijiet mit-terapija bir-radjazzjoni. Kumplikazzjonijiet severi mir-radjuterapija (bħal qtugħ ta' nifs, dardir, dijarea, raxx tal-ġilda u wġiġh fil-halq, il-ħanek u l-grizmejn), inkluż każijiet fatali, li kienu osservati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu everolimus fl-istess żmien bħala terapija bir-radjazzjoni jew li kienu qed jieħdu everolimus ftit wara li kellhom terapija bir-radjazzjoni. Barra dan, kien irrappurtat l-hekk imsejjah sindrome ta' recall għar-radjazzjoni (inkluż ħmura fil-ġilda jew infjammazzjoni tal-pulmun fil-post fejn kienet inghatat terapija bir-radjazzjoni) kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom terapija bir-radjazzjoni fil-passat. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li jkollok terapija bir-radjazzjoni fil-futur qrib, jew jekk kellek terapija bir-radjazzjoni qabel.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk qed tbat minn dawn is-sintomi.

Inti se jkollok testijiet tad-demm qabel u minn żmien għal żmien waqt il-kura. Dawn se jiċċekkjaw l-ammont ta' ċelluli tad-demm (ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u plejtlits) fil-ġisem tiegħek biex tara jekk Votubia huwiex qed ikollu effett mhux mixtieq fuq dawn iċ-ċelluli. Testijiet oħra tad-demm jistgħu jsiru wkoll biex tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-kliwi tiegħek (livelli tal-kreatinina, nitroġenu tal-urea tad-demm jew proteini urinarij), il-funzjoni tal-fwied (livell tat-transaminasi) u l-livelli taz-zokkor u tal-lipidi fid-demm. Dan minhabba li dawn jistgħu wkoll jiġu affettwati minn Votubia.

Huwa meħtieġ ukoll li jsiru testijiet regolari tad-demmm biex jitkejjel l-ammont ta' Votubia fid-demmm tiegħek minhabba li dan jista' jgħin lit-tabib tiegħek jiddeċiedi kemm għandek bżonn tiegħu Votubia.

Tfal u adolexxenti

Votubia jista' jintuża ma' tfal u adolexxenti b'SEGA assoċjata ma' TSC.

Votubia m'għandux jintuża ma' tfal li għandhom anqas minn sentejn b'TSC u attakki epilettiċi.

Mediċini oħra u Votubia

Votubia jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Jekk inti qed tiegħu mediċini oħra fl-istess waqt ta' Votubia, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' Votubia jew tal-mediċini l-oħra.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju li jkun hemm effetti sekondarji b'Votubia:

- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, jew fluconazole u mediċini oħra kontra l-fungu li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet tal-fungu.
- clarithromycin, telithromycin jew erythromycin, antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet tal-batterji.
- ritonavir, u mediċini oħrajn li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni HIV/AIDS.
- verapamil jew diltiazem, li jintużaw biex jikkuraw kundizzjonijiet tal-qalb jew pressjoni għolja.
- dronedarone, medicina li tintuża biex tirregola it-taħbit tal-qalb.
- ciclosporin, medicina użata biex twaqqaf lill-ġisem milli jirriġetta trapjanti tal-organi.
- imatinib, użat biex jimpedixxi l-iżvilupp ta' ċelluli abnormali.
- inibituri tal-enzima li tikkonverti l-aġġotensin (ACE) (bħal ramipril) użati sabiex jitrattaw il-pressjoni għolja jew problemi oħra kardjovaskulari.
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet).

Dawn li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Votubia:

- rifampicin, li jintuża biex jikkura t-tuberkulożi (TB).
- efavirenz jew nevirapine, u mediċini oħrajn, li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni HIV/AIDS.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), prodott tal-ħxejjex li jintuża biex jikkura d-depressjoni u kundizzjonijiet oħra.
- dexamethasone, kortikosteroida użata biex jikkuraw firxa wiesgħa ta' kundizzjonijiet inkluż problemi infjammatorji jew immuni.
- phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital u mediċini oħra kontra l-epilessija li jintużaw biex iwaqqfu aċċessjonijiet jew attakki ta' epilessija.

Il-mediċini kollha mniżżla hawn fuq għandhom jiġu evitati waqt kura b'Votubia. Jekk inti qed tiegħu kwalunkwe waħda minnhom, it-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina differenti, jew jista' jbidillek id-doża li għandek ta' Votubia.

Jekk qed tiegħu mediċini għal kontra l-aċċessjonijiet, bidla fid-doża tal-medicina għal kontra l-aċċessjonijiet (żieda jew tnaqqis) tista' twassal għall-ħtieġa ta' bidla fid-doża ta' Votubia. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dan. Jekk id-doża tal-medicina tiegħek għal kontra l-aċċessjonijiet tinbidel, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Jekk qed issegwi dieta speċifika biex tnaqqas il-frekwenza ta' attakki epilettiċi tiegħek, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Votubia.

Votubia ma' ikel u xorb

Inti m'għandekx tiekol grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt it-trattament tiegħek b'Votubia. Dan jista' jżid l-ammont ta' Votubia fid-demmm tiegħek, potenzjalment għall-livelli perikolużi.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

Votubia jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx u mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Nisa li jistgħu joħorgu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni mill-aktar effettiva waqt il-kura, u sa 8 ġimgħa wara t-tmiem tat-trattament. Jekk, minkejja dawn il-miżuri, inti taħseb li stajt ħriġt tqila, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir **qabel** ma tieħu aktar Votubia.

Treddigh

Votubia jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li qed titredda'. M'għandekx tredda' waqt il-kura u għal ġimgħtejn wara l-aħħar doża ta' Votubia. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Fertilità

Votubia jista' jaffettwa l-fertilità fl-irġiel u n-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li jkollok it-tfal.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a b'mod mhux tas-soltu (l-gheja hija effett sekondarju komuni), oqgħod attent/a meta ssuq jew thaddem magni.

Votubia fih il-lactose

Votubia fih il-lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Votubia

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Votubia jeżisti bħala pilloli u pilloli li jinxterdu. Dejjem hu l-pilloli biss jew il-pilloli li jinxterdu biss, u qatt m'għandek thallathom flimkien. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu Votubia

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża ta' Votubia li tehtieg tieħu u dan skont:

- l-età tiegħek
- il-piż tiegħek
- kemm hu b'saħħtu l-fwied tiegħek
- il-mediċini l-oħrajn li qed tieħu.

Isirulek testijiet tad-demmm waqt it-trattament b'Votubia. Dan sabiex jitkejjel l-ammont ta' Votubia fid-demmm tiegħek u tinstab l-aħjar doża għalik kuljum.

Jekk inti qed thoss ċerti effetti sekondarji (ara sezzjoni 4) waqt li inti tkun qed tieħu Votubia, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf il-kura, għal żmien qasir jew għal kollox.

Kif għandek tieħu din il-mediċina

- Hu l-pilloli li jinxterdu Votubia darba kuljum.
- Hudhom fl-istess hin kuljum.
- Tista' tohodhom kemm mal-ikel jew mingħajr, imma jehtieg li tagħmel dan bl-istess mod kuljum.

Hu l-pilloli li jinxterdu Votubia bħala sospensjoni orali biss

Tomgħodx jew tfarrakx il-pilloli li jinxterdu. Tiblagħhomx shaħ. Għandek thallat il-pilloli li jinxterdu mal-ilma biex toħloq linkwidu mdardar (magħruf bħala sospensjoni orali).

Kif thejji u tiehu s-sospensjoni orali tieghek

Hejji s-sospensjoni orali billi thallat il-pilloli li jinxterdu mal-ilma jew f' siringa orali jew f' tazza żghira. Inti għandek tixrob is-sospensjoni immedjatament wara li thejjijha. Jekk ma tixrobhiex fi żmien 30 minuta meta qed tuża siringa orali jew fi żmien 60 minuta meta qed tuża tazza żghira, armiha u hejji sospensjoni ġdida. Jekk jogħġbok aqra t-tagħrif iddetaljat fi tmiem dan il-fuljett biex tara kif tista' tagħmel dan. Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tieghek jekk m'intix ċert.

Tagħrif speċjali għal dawk li jipprovdu l-kura

Nissuġġerixxu lil dawk li jipprovdu l-kura sabiex jevitaw kuntatt mas-sospensjonijiet tal-pilloli li jinxterdu Votubia. Aħsel idejk sew qabel thejji u wara li thejji s-sospensjoni.

Jekk tiehu Votubia aktar milli suppost

- Jekk ħadt iż-żejjed Votubia, jew jekk xi haddiehor jiehu l-pilloli li jinxterdu tieghek bi żball, ara tabib jew mur l-isptar minnufih. Tista' tkun meħtieġa kura urġenti.
- Hu l-kaxxa u dan il-fuljett biex it-tabib ikun jaf xi tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Votubia

Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża li jkun imiss kif skedat. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tinxtered li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Votubia

Tiqafx tiehu l-pilloli li jinxterdu Votubia sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

WAQQAF it-tehid ta' Votubia u fittex għajnuna medika immedjatament jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek ikollhom xi wiehed mis-sinjali ta' reazzjoni allergika li ġejjin:

- diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'
- nefha fil-wieċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn (sinjali ta' angjoedima)
- ħakk sever tal-ġilda, b'raxx aħmar jew b'ponot imqabbża

Effetti sekondarji serji ta' Votubia jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir (sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun minhabba infezzjoni, magħrufa wkoll bħala pulmonite)

Effetti sekondarji komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Nefha, sensazzjoni ta' toqfa jew għafis, uġiġ, mobilità limitata ta' partijiet tal-ġisem (dan jista' jsehh f' kull parti tal-ġisem u huwa sinjal potenzjali ta' akkumulazzjoni mhux normali ta' fluwidu fit-tessut l-artab minhabba sadd fis-sistema limfatika, magħrufa wkoll bħala limfoedima)
- Raxx, ħakk, urtikarja, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra', sturdament (sinjali ta' reazzjoni allergika serja, magħrufa wkoll bħala sensittività eċċessiva)
- Deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir (sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun, magħrufa wkoll bħala pulmonite)

Effetti sekondarji mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100*)

- Raxx ta' nfafet żgħar mimlija b'likwidu, li jidhru fuq ġilda ħamra (sinjali ta' infezzjoni kkawżata minn virus li potenzjalment tista' tkun severa, magħruf ukoll bħala herpes zoster)
- Deni, tertir, nifs u rata tat-taħbit tal-qalb mgħagħla, raxx, u possibbilment konfużjoni u diżorjentament (sinjali ta' infezzjoni serja, magħrufa wkoll bħala sepsi)

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, għid lit-tabib tiegħek immedjatement għax dan jista' jkollu konsegwenzi fatali.

Effetti sekondarji possibli oħra ta' Votubia jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq
- Uġiġħ fil-grizmejn u imnieher iqattar (nażofaringite)
- Uġiġħ ta' ras, pressjoni fl-ġhajnejn, imnieher jew fiż-żona tal-ħaddejn (sinjali ta' infjammazzjoni tas-sinuisis u passaġġi fl-imnieher, magħrufa wkoll bħala sinožite)
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Livell għoli ta' lipidi (xaħmijiet) fid-demm (iperkolesterolimja)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Sogħla
- Ulċeri fil-ħalq
- Dijarrea
- Rimettar
- Akne
- Raxx fil-ġilda
- Thossok għajjen
- Deni
- Disturbi fil-mestrwazzjoni bħal nuqqas ta' periods (amenorrea) jew periods irregolari
- Uġiġħ fil-grizmejn (faringite)
- Uġiġħ ta' ras, sturdament, sinjali ta' pressjoni għolja

Effetti sekondarji komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Infezzjoni fil-parti tan-nofs tal-widna
- Ħniek minfuħin u li jnixxu d-demm (sinjali ta' infjammazzjoni tal-ħanek, magħrufa wkoll bħala ġingivite)
- Infjammazzjoni fil-ġilda (ċellulite)
- Livell għoli ta' lipidi (xaħmijiet) fid-demm (iperlipidimja, żieda fit-trigliceridi)
- Livell baxx ta' fosfat fid-demm (ipofosfatemija)
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)
- Għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm, magħrufa wkoll bħala anemija)
- Deni, uġiġħ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq minħabba infezzjonijiet (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, magħrufa wkoll bħala lewkopenija, limfopenija, newtrogenija)
- Fsada jew tbengil spontanju (sinjali ta' livell baxx ta' plejtlits, magħrufa wkoll bħala trombocitopenija)
- Uġiġħ fil-ħalq
- Fsada mill-imnieher (epistassi)
- Stonku mhux f'postu bħal thossok imdardar (dardir)
- Uġiġħ addominali
- Uġiġħ sever fil-parti t'isfel tal-addome u tal-pelvi li jista' jkun qawwi, b'irregolaritajiet mestrwali (ċesta fl-ovarji)
- Ammont eċċessiv ta' gass fl-imsaren (gass)
- Konstipazzjoni

- Uġiġh addominali, dardir, rimettar, dijarea, nefha u okkupazzjoni fl-addome (sinjali ta' infjammazzjoni tal-rita tal-istonku, magħrufa wkoll bħala gastrite jew gastroenterite virali)
- Ġilda xotta, ħakk (prurite)
- Kondizzjoni ta' infjammazzjoni fil-ġilda kkaratterizzata minn ħmura, ħakk, u ċesti mimlija b'likwidu li jnixxu li jiffurmaw qoxra jew jibbiesu (dermatite akneiform)
- Twaqqiġ tax-xagħar (allopecja)
- Proteini fl-awrina
- Disturbi fil-mestrwazzjoni bħal periods qawwija (menorragija), jew fsada vaginali
- Diffikultà biex torqod (insomnija)
- Irritabbiltà
- Aggressjoni
- Livell għoli ta' enzima msejjaħ lactate dehydrogenase fid-demmi li jagħti informazzjoni dwar is-saħħa ta' ċerti organi
- Livell għoli tal-ormon li jibda' l-ovulazzjoni (żieda tal-ormon li jillutenizza fid-demmi)
- Telf tal-piż

Effetti sekondarji mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100*)

- Spażmi fil-muskoli, deni, awrina ħamra fil-kannella li jistgħu jkunu sintomi ta' disturb muskulari (rabdomijoli)
- Sogħla bil-bili, uġiġh fis-sider, deni (sinjali ta' infjammazzjoni tal-passaġġi tal-arja, magħrufa wkoll bħala bronkite virali)
- Sens ta' tegħim disturbat (diżgweżja)
- Disturbi fil-mestrwazzjoni bħal ittardjar tal-periods
- Livell oġhla tal-ormon riproduttiv tan-nisa (żieda tal-ormon li jistimula l-follikoli fid-demmi)

Mhux magħrufa (*ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli*)

- Radjazzjoni fis-sit ta' terapija bir-radjazzjoni preċedenti, eż. ħmura fil-ġilda jew infjammazzjoni tal-pulmun (l-hekk imsejjaħ sindrome ta' recall tar-radjazzjoni)
- Aggravazzjoni tal-effetti sekondarji mit-trattament tar-radjazzjoni

Jekk dawn l-effetti sekondarji jaggravaw jekk jogħġbok għid lit-tabib u/jew lill-ispizjar tiegħek. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief sa moderati u ġeneralment jgħaddu jekk il-kura tiegħek tiġi nterrotta għal ftit jiem.

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati f'pazjenti mogħtija everolimus għat-trattament ta' kundizzjonijiet minn barra TSC:

- Disturbi fil-kliewi: tibdil fil-frekwenza jew nuqqas ta' awrina jistgħu jkunu sintomi ta' kollass tal-kliewi u kienu osservati f'xi pazjenti mogħtija everolimus. Sintomi oħrajn jistgħu jinkludu tibdil fit-test tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina).
- Sintomi ta' kollass tal-qalb bħal qtuġ ta' nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs meta timtedd, nefha tas-saqajn jew ir-riġlejn
- Imblukkar jew sadd tal-vini tad-demmi fir-riġlejn (trombozi tal-vini profonda). Is-sintomi jistgħu jinkludu nefha u/jew uġiġh f'wieħed minn riġlejk, normalment fil-pexxun, ġilda ħamra jew shuna fil-partijiet affettwati
- Problemi biex jitfejq l-feriti
- Livelli għolja ta' zokkor fid-demmi (iperglicemija)

Ġiet osservata attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu everolimus. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi ta' epatite B waqt il-kura tiegħek b'everolimus. L-ewwel sintomi jistgħu jinkludu deni, raxx fil-ġilda, uġiġh fil-ġogi u infjammazzjoni. Sintomi oħra jistgħu jinkludu gheja, telf tal-aptit, dardir, suffejra (tisfar il-ġilda), u uġiġh ta' żaqq in-naħa tal-lemin ta' fuq. Ippurgar ċar jew awrina skura jistgħu wkoll ikunu sinjali tal-epatite.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Votubia

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew fuq il-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
- Iftaħ il-folja eżatt qabel ma tieħu l-pilloli li jinxterdu Votubia.
- L-istabbiltà tas-sospensjoni lesta biex tintuża intweriet għal 60 minuta. Wara t-thejjija s-sospensjoni għandha tittiehed minnufih wara li tithejja. Jekk ma tużahix fi żmien 60 minuta, armiha u hejji sospensjoni ġdida.
- Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikollu ħsara jew juri sinjali li nfetaħ.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihom il-pilloli li jinxterdu Votubia

- Is-sustanza attiva hi everolimus.
Kull pillola li tinxtered ta' Votubia 1 mg fiha 1 mg ta' everolimus.
Kull pillola li tinxtered ta' Votubia 2 mg fiha 2 mg ta' everolimus.
Kull pillola li tinxtered ta' Votubia 3 mg fiha 3 mg ta' everolimus.
Kull pillola li tinxtered ta' Votubia 5 mg fiha 5 mg ta' everolimus.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma butylated hydroxytoluene (E321), magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone type A, mannitol, cellulose microcrystalline u silica colloidal anhydrous (ara sezzjoni 2 "Votubia fiha lactose").

Kif jidhru l-pilloli li jinxterdu Votubia u l-kontenut tal-pakkett

Votubia 1 mg pilloli li jinxterdu huma minn bojod sa kemxejn sofor, pilloli tondi u ċari b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt. Huma mnaqqxin b'"D1" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.
Votubia 2 mg pilloli li jinxterdu huma minn bojod sa kemxejn sofor, pilloli tondi u ċari b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt. Huma mnaqqxin b'"D2" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.
Votubia 3 mg pilloli li jinxterdu huma minn bojod sa kemxejn sofor, pilloli tondi u ċari b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt. Huma mnaqqxin b'"D3" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.
Votubia 5 mg pilloli li jinxterdu huma minn bojod sa kemxejn sofor, pilloli tondi u ċari b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt. Huma mnaqqxin b'"D5" fuq naħa waħda u b'"NVR" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli li jinxterdu Votubia ta' 1 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 30 pillola f'folji mtaqqbin ta' doża waħda ta' 10 x 1 pillola kull waħda.

Il-pilloli li jinxterdu Votubia ta' 2 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 10 x 1, 30 x 1 jew 100 x 1 pillola f'folji mtaqqbin ta' doża waħda ta' 10 x 1 pillola kull waħda.

Il-pilloli li jinxterdu Votubia ta' 3 mg u ta' 5 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom 30 x 1 jew 100 x 1 pillola li jinxterdu f'folji mtaqqbin ta' doża waħda ta' 10 x 1 pillola kull waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew il-qawwiet kollha jkunu fis-suq f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Il-Ġermanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

TAGHRIF DWAR L-UŻU

Aqra sew it-taghrif li ġej u imxi miegħu halli b'hekk tkun taf kif għandek thejji l-mediċina tajjeb. Din se tidher bħala ilma mdardar (magħruf bħala sospensjoni orali).

Uża siringa orali jew tazza żghira biex thejji u tixrob biss is-sospensjoni ta' Votubia –tużahomx għal affarijiet ohrajn.

Taghrif importanti:

Hu l-pilloli li jinxterdu Votubia bħala sospensjoni biss.

Dawn l-istruzzjonijiet qed jingħataw biex tieħu doża ta' bejn 1 mg u 10 mg.

- L-aktar doża li tista' tieħu f'daqqa billi tuża s-siringa orali jew tazza żghira hi ta' 10 mg, permezz ta' massimu ta' 5 pilloli li jinxterdu.
- Jekk għandek bżonn tieħu doża akbar jew għandek bżonn tuża aktar minn 5 pilloli li jinxterdu, aqsam id-doża u erġa' imxi mal-passi billi tuża l-istess siringa orali jew tazza tal-ilma.
- Staqsi lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek dwar kif taqsam id-doża jekk m'intix ċert kif.

Dawk li jipprovdu l-kura għandhom jippruvaw jevitaw li jmissu mas-sospensjoni orali. Żomm il-mediċina fejn ma jilhquhiex it-tfal.

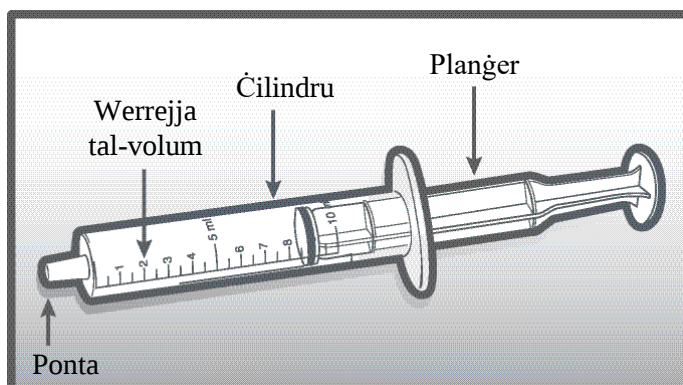
Uża biss ilma (ilma tal-vit tajjeb għax-xorb jew ilma tal-flixxkun imma mhux tal-gass) biex thejji s-sospensjoni orali. Tużax meraq tal-frott jew likwidi ohrajn.

Il-pazjent għandu jixrob is-sospensjoni immedjatement wara li tithejja. Jekk il-pazjent ma jixrobhiex fi żmien 30 minuta, jekk tkun intużat siringa orali jew fi żmien 60 minuta, jekk tkun intużat tazza żghira, armiha u hejji sospensjoni ġdida.

Istruzzjonijiet għall-persuni li qed jiehdu hsieb il-pazjent dwar il-preparazzjoni tas-suspensjoni bl-użu ta' siringa orali:

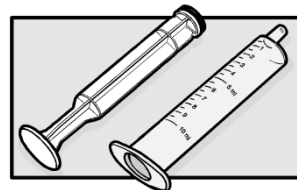
Għandek bżonn:

- Il-folja bil-pilloli li jinxterdu Votubia
- Imqass biex tiftaħ il-folja
- Siringa orali tal-10 ml b'żidiet ta' 1 ml (li tintuża darba biss): ara l-figura ta' hawn taht
- 2 tazez indaf
- Madwar 30 ml ilma



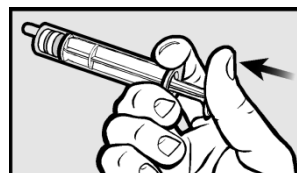
Kif tipprepara

1. Aħsel idejk u xxuttahom.
2. Ħu s-seringa orali tal-10 ml u iġbed il-plaġer, oħroġu kollu minn maċ-ċilindru tas-seringa.



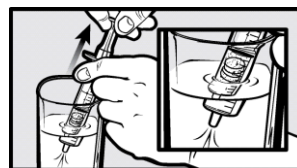
Żid il-pilloli li jinxterdu

3. Uża mqass biex tiftaħ il-folja tul il-linja pperforata. Aqla' l-pilloli li jinxterdu minn ġol-folja. Qeghedhom fiċ-ċilindru tas-seringa orali minnufih.
4. Erga' daħhal il-plaġer fiċ-ċilindru tas-seringa orali. Imbotta l-plaġer go fih sakemm imiss il-pilloli li jinxterdu.



Żid l-ilma

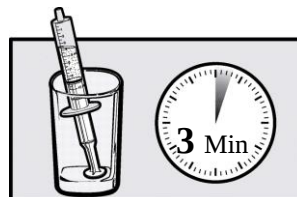
5. Imla tazza żgħira bl-ilma (ilma tal-vit tajjeb għax-xorb jew ilma tal-flixxun mhux bil-gass). Poġġi l-ponta tas-seringa fl-ilma. Iġbed madwar 5 ml ilma billi tiġbed bil-mod il-plaġer sa ma tasal fil-parti tas-seringa mmarkata 5 ml.



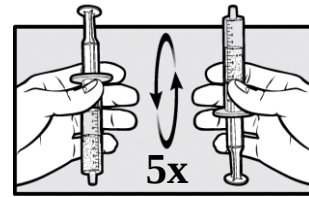
Attenzjoni: L-ammont ta' ilma fis-seringa orali m'għandux għalfejn ikun eżatt imma l-pilloli kollha jridu jkunu mgħottija. Jekk xi pilloli jehlu fil-parti x-xotta fin-naħa ta' fuq tas-seringa orali, tettek bil-mod is-seringa orali sakemm jaqgħu fl-ilma.

Kif thallat il-mediċina

6. Żomm is-seringa orali bil-ponta thares in-naħa ta' fuq. Iġbed il-plaġer bil-mod 'l isfel sabiex toħroġ l-arja sa ma tasal fil-parti tas-seringa mmarkata 9 ml.
7. Poġġi s-seringa orali mimlija fit-tazza nadifa u vojta bil-ponta thares 'il fuq. Stenna 3 minuti –sakemm il-pilloli li jinxterdu jitkissru kompletament.

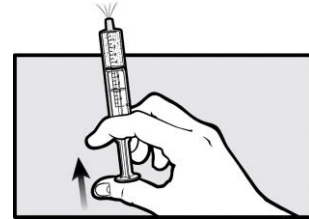


8. Hallat il-medicina billi ddawwar bil-mod is-seringa orali ta' taht fuq u terga' lura għal hames darbiet ftit qabel ma tkun se tagħti d-doża. Thawwadhiex. Uża s-sospensjoni orali minnufih. Jekk ma tużahix fi żmien 30 minuta, armiha u hejji sospensjoni ġdida.



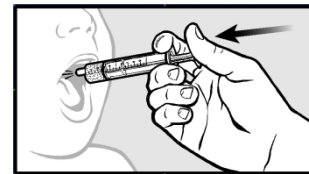
Kif tneħhi l-arja

9. Żomm is-seringa orali bil-ponta thares 'il fuq. Imbotta l-plaġer bil-mod 'il ġewwa sabiex toħroġ haġna mill-arja (ma jimpurtax billi tibqa' xi ftit tal-arja madwar il-ponta).



Kif tiehu l-medicina

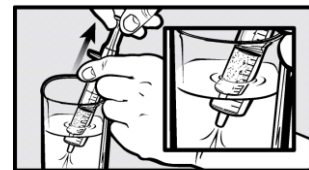
10. Qiegħed is-seringa orali f'haġ il-pazjent. Imbotta l-plaġer bil-mod sabiex toħroġ il-kontenut kollu li hemm fis-seringa orali.



11. Oħroġ bil-mod is-seringa orali minn haġ il-pazjent.

Kun ċert li l-medicina kollha ttiehdet

12. Dahhal il-ponta tas-seringa orali fit-tazza mimlija bl-ilma. Iġbed sa 5 ml ilma billi tiġbed il-plaġer bil-mod.



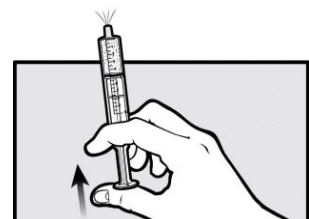
13. Żomm is-seringa orali bil-ponta 'l fuq. Iġbed il-plaġer bil-mod 'l isfel biex tiġbed l-arja sa ma tasal fil-parti tas-seringa mmarkata 9 ml.



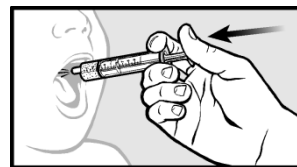
14. Bil-ponta tas-seringa orali thares 'il fuq, ċaqlaq l-ilma ta' ġo fiha sabiex tiġbor kull medicina li taf tkun baqgħet imwahnha.



15. Żomm is-seringa orali bil-ponta thares 'il fuq. Imbotta l-plaġer bil-mod biex tneħhi haġna mill-arja.



16. Qiegħed is-seringa orali f'halq il-pazjent. Imbotta l-plaġer bil-mod sabiex toħroġ il-kontenut kollu li hemm fis-seringa orali.



17. Ohroġ bil-mod is-seringa orali minn halq il-pazjent.

Jekk id-doża preskritta shiha hi ta' aktar minn 10 mg jew trid tiġi mhejjija billi jintużaw aktar minn 5 pilloli li jinxterdu, erġa' imxi ma' passi 2 sa 17 biex tispiċċa tagħti d-doża.

Kif tnaddaf

18. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek kif tarmi s-seringa orali.

19. Aħsel idejk u xxuttahom.

Istruzzjonijiet għall-pazjenti jew persuni li qed jiehdu hsieb il-pazjent dwar il-preparazzjoni tas-suspensjoni bl-użu ta' tazza żgħira:

Ikollok bżonn:

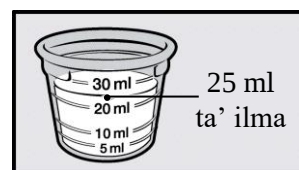
- Folja bil-pilloli li jinxterdu Votubia
- Imqass biex tiftaħ il-folja
- Tazza wahda żgħira (qies massimu ta' 100 ml)
- Kikkra żgħira li tesa' 30 ml sabiex tkejjel l-ammont ta' ilma meħtieġ
- Madwar 50 ml ilma biex tipprepara s-suspensjoni
- Maġhrfa biex thawwad

Kif tipprepara

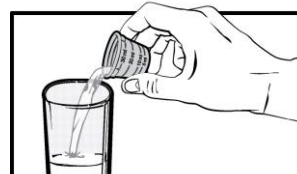
1. Aħsel idejk u xxuttahom.

Żid l-ilma

2. Żid madwar 25 ml ilma fil-kikkra li tesa' 30 ml. L-ammont ta' ilma miżjud m'hemmx għalfejn ikun eżatti.



3. Ferra l-ilma mill-kikkra fit-tazza ż-żgħira.



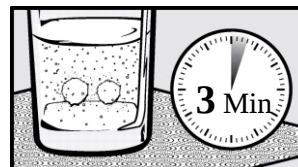
Żid il-pilloli li jinxterdu

4. Uża mqass biex tiftah il-folja tul il-lina pperforata. Aqla' l-pilloli li jinxterdu minn ġol-folja.
5. Żid il-pilloli li jinxterdu fl-ilma.

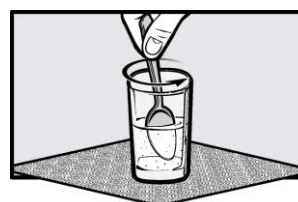


Kif thallat il-medicina

6. Stenna 3 minuti sakemm il-pilloli li jinxterdu ma jkunux tkissru kompletament.

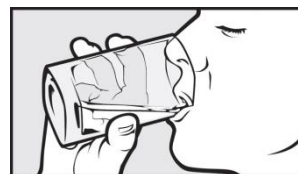


7. Hawwad bil-mod il-kontenuti fit-tazza b'magħrfa u wara ipproċedi minnufih għal pass 8.



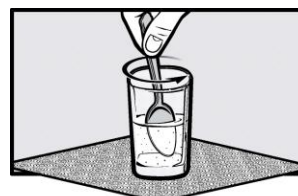
Kif tiehu l-medicina

8. Il-pazjent għandu immedjatament jixrob is-sospensjoni orali kollha mit-tazza. Jekk is-sospensjoni ma tintużax fi żmien 60 minuta, armiha u ipprepara suspensjoni ġdida.



Kun ċert li l-medicina kollha ttiehdet

9. Erġa' imla t-tazza bl-istess ammont ta' ilma (madwar 25 ml). Hawwad il-kontenut bl-imagħrfa sabiex taqla' kull medicina li jifdal mat-tazza u l-imagħrfa.



10. Il-pazjent għandu jixrob is-sospensjoni orali kollha mit-tazza.
Jekk id-doża preskritta shiha hi ta' aktar minn 10 mg jew trid tiġi mhejjija billi jintużaw aktar minn 5 pilloli li jinxterdu, erġa' imxi ma' passi 2 sa 10 biex tispiċċa tagħti d-doża.



Kif tnaddaf

11. Aħsel it-tazza u l-imagħrfa sew b'ilma nadif. Ixxotta t-tazza u l-imagħrfa b'sarveta tal-karta nadifa. Erfagħhom f'post xott u nadif sakemm ikun imissek terġa' tużahom.



12. Aħsel idejk u xxuttahom.
-