

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 2,5 mg tabletten
Votubia 5 mg tabletten
Votubia 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Votubia 2,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 74 mg lactose.

Votubia 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 149 mg lactose.

Votubia 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 297 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Votubia 2,5 mg tabletten

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten, ongeveer 10,1 mm lang en 4,1 mm breed, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “LCL” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 5 mg tabletten

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten, ongeveer 12,1 mm lang en 4,9 mm breed, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “5” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 10 mg tabletten

Witte tot lichtgele langwerpige tabletten, ongeveer 15,1 mm lang en 6,0 mm breed, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “UHE” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Renaal angiomyolipoom geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC)

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met renaal angiomyolipoom, geassocieerd met TSC die een risico lopen op complicaties (gebaseerd op factoren zoals grootte van de tumor of aanwezigheid van een aneurysma of aanwezigheid van meerdere of bilaterale tumoren), maar bij wie onmiddellijke chirurgie niet noodzakelijk is.

Het bewijs is gebaseerd op een analyse van de verandering van de som van de volumes van de angiomyolipomen.

Subependymaal reuscelastrocytoma (SEGA) geassocieerd met TSC

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met SEGA, geassocieerd met TSC, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep.

Het bewijs is gebaseerd op de analyse van de verandering in SEGA-volume. Bijkomend klinisch voordeel, zoals verbetering van aandoeninggerelateerde symptomen, is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Votubia dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met TSC en met therapeutische “drugmonitoring” (TDM).

Dosering

Renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC

De aanbevolen dosis is 10 mg everolimus eenmaal daags. De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven eerstvolgende dosis te nemen.

SEGA geassocieerd met TSC

Voorzichtige titratie kan nodig zijn om het optimale therapeutische effect te bereiken. Doses die verdragen worden en doeltreffend zijn, variëren per patiënt. Gelijktijdige anti-epileptische behandeling kan het metabolisme van everolimus beïnvloeden en kan bijdragen aan deze variatie (zie rubriek 4.5).

De dosering wordt geïndividualiseerd op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) gebruik makend van de formule van Dubois, waarbij het gewicht (W) in kilogrammen en de lengte (L) in centimeters wordt aangegeven:

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

De aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA is 4,5 mg/m². Op basis van farmacokinetische simulaties (zie rubriek 5.2) wordt voor patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m² aanbevolen. Verschillende sterktes van Votubia tabletten kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken.

De volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen ten minste 1 week na het starten van de behandeling te worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. De dosis mag verhoogd worden om een hogere volbloed-dalconcentratie te bereiken binnen het beoogde bereik om een optimale werkzaamheid te verkrijgen, rekening houdend met de verdraagbaarheid.

Een geïndividualiseerde dosering moet getitreerd worden door de dosis in stappen van 2,5 mg te verhogen om de doel-dalconcentratie voor een optimale klinische respons te bereiken. Bij het plannen van de dosistitratie moet rekening gehouden worden met de werkzaamheid, veiligheid, gelijktijdig gebruikte behandeling en de huidige dalconcentratie. De geïndividualiseerde dosistitratie kan gebaseerd worden op een eenvoudige evenredigheid:

$$\text{Nieuwe everolimusdosis} = \text{huidige dosis} \times (\text{doelconcentratie} / \text{huidige concentratie})$$

Bijvoorbeeld de huidige dosis van een patiënt op basis van BSA is 2,5 mg met een 'steady-state'-concentratie van 4 ng/ml. Om een doelconcentratie boven de onderste $C_{\min}$ -limiet van 5 ng/ml te behalen, bijv. 8 ng/ml, moet de nieuwe everolimusdosis 5 mg zijn (een verhoging van 2,5 mg ten opzichte van de huidige dagelijkse dosis). Indien de herziene dosis geen veelvoud is van 2,5 mg, moet worden afgerond op de eerstvolgende beschikbare tabletsterkte.

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten met SEGA komen overeen met deze voor de volwassen populatie met SEGA, met uitzondering van patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar en patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek "Leverfunctiestoornissen" hieronder en rubriek 5.2).

Het SEGA volume moet ongeveer 3 maanden na het starten van de behandeling met Votubia worden geëvalueerd. Bij opeenvolgende dosisaanpassingen dient rekening te worden gehouden met verandering in het SEGA volume, de bijbehorende dalconcentratie en verdraagbaarheid.

Als eenmaal een stabiele dosis is bereikt, moeten de dalconcentraties elke 3 tot 6 maanden worden gecontroleerd bij patiënten met een veranderende lichaamsoppervlakte of elke 6 tot 12 maanden bij patiënten met een stabiele lichaamsoppervlakte, gedurende de hele behandeling.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven eerstvolgende dosis te nemen.

Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

In geval van ernstige en/of ondraaglijke vermoede bijwerkingen kan een verlaging van de dosis en/of een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Votubia nodig zijn. Voor bijwerkingen van Graad 1 is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Als een dosisverlaging nodig is, is de aanbevolen dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagdosis. Voor dosisverlagingen lager dan de laagste beschikbare sterkte, moet een dosering op alternerende dagen worden overwogen.

Tabel 1 geeft een overzicht van de aanbevelingen voor dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 1 Aanbevelingen voor Votubia dosisaanpassingen

Bijwerking	Ernst¹	Votubia dosisaanpassing
Niet-infectieuze pneumonitis	Graad 2	Overweeg onderbreking van de behandeling totdat de klachten verbeteren tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Zet de behandeling stop indien er binnen 4 weken geen herstel optreedt.
	Graad 3	Onderbreek Votubia tot de symptomen verbeteren tot Graad ≤1. Overweeg herstart van Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening onderbreken tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Andere niet-hematologische toxiciteit (met uitsluiting van metabole voorvallen)	Graad 2	Als de toxiciteit draaglijk is, is geen aanpassing van de dosis vereist. Als de toxiciteit ondraaglijk wordt, onderbreek de toediening dan tijdelijk tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek Votubia tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Overweeg herstart van Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Metabole voorvallen (bijv. hyperglykemie, dyslipidemie)	Graad 2	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3	Tijdelijke dosisonderbreking. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.

Trombocytopenie	Graad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met dezelfde dosis.
	Graad 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
Neutropenie	Graad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met dezelfde dosis.
	Graad 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
Febriele neutropenie	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) en geen koorts. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
¹ Gradering op basis van de <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0</i>		

Therapeutische “drugmonitoring”

Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is **noodzakelijk** voor patiënten die behandeld worden voor SEGA. Dalconcentraties moeten ten minste 1 week na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosismwijziging of wijziging van farmaceutische vorm, na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie rubriek “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2). Dalconcentraties moeten 2 tot 4 weken na het starten of wijzigen van gelijktijdig toegediende CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.4 en 4.5) geëvalueerd worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen.

Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is een te overwegen **optie** voor patiënten die behandeld worden voor renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC (zie rubriek 5.1), na het starten van of verandering in gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren of -remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie rubriek “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2).

Waar mogelijk moet dezelfde test en hetzelfde laboratorium voor therapeutische drugmonitoring gebruikt worden gedurende de hele behandeling.

Overschakelen tussen farmaceutische vormen

Votubia is beschikbaar in twee farmaceutische vormen: tabletten en dispergeerbare tabletten. Votubia tabletten en Votubia dispergeerbare tabletten mogen **niet** afwisselend gebruikt worden. De twee farmaceutische vormen mogen niet gecombineerd worden om de gewenste dosis te bereiken. De geschikte farmaceutische vorm voor de te behandelen indicatie moet worden gekozen en dezelfde vorm moet consistent worden gebruikt.

Bij het overschakelen van de ene naar de andere farmaceutische vorm moet de dosis aangepast worden naar de dichtstbijzijnde milligramsterke van de nieuwe farmaceutische vorm en moet de everolimus dalconcentratie ten minste 1 week later gecontroleerd worden (zie rubriek “Therapeutische drugmonitoring” hierboven).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Patiënten met renale angiomyolipomen geassocieerd met TSC:

- Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A): de aanbevolen dosis is 7,5 mg per dag.
- Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): de aanbevolen dosis is 5 mg per dag.
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): Votubia is alleen aanbevolen indien de nagestreefde gunstige effecten opwegen tegen het risico. In dat geval mag een dosis van 2,5 mg per dag niet worden overschreden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De dosis moet worden aangepast als de leverstatus (Child-Pugh) van een patiënt tijdens de behandeling verandert.

Patiënten met SEGA geassocieerd met TSC:

Patiënten <18 jaar:

Votubia wordt niet aanbevolen voor patiënten <18 jaar met SEGA en een leverfunctiestoornis.

Patiënten ≥18 jaar:

- Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A): 75% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): 50% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): Votubia wordt alleen aanbevolen als het gewenste voordeel opweegt tegen het risico. In dit geval mag 25% van de dosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte) niet worden overschreden.

Volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen te worden beoordeeld ten minste 1 week na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Votubia bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar met renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC in afwezigheid van SEGA zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid, de werkzaamheid en het farmacokinetisch profiel van Votubia bij kinderen jonger dan 1 jaar met TSC die SEGA hebben zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

In klinische studies werd geen invloed van Votubia op de groei en puberteitsontwikkeling gevonden.

Wijze van toediening

Votubia moet eenmaal daags oraal worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). Votubia tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. De tabletten mogen niet worden fijngekauwd of fijn gemalen. Voor patiënten met TSC die SEGA hebben en die geen tabletten kunnen doorslikken, kan (kunnen) de Votubia-tablet (of tabletten) volledig gedispergeerd worden in een glas met ongeveer 30 ml water door zacht te roeren tot de tablet(ten) volledig uiteengevallen is(zijn) (ongeveer 7 minuten) onmiddellijk voor het opdrinken. Na het doorslikken van de dispersie, moet elk residu opnieuw gedispergeerd worden in hetzelfde volume water en doorgeslikt worden (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere rapamycinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder everolimus. Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is zeer vaak beschreven bij patiënten die everolimus nemen voor gevorderd niercelcarcinoom (zie rubriek 4.8). Sommige gevallen waren ernstig en in zeldzame gevallen is een fatale afloop waargenomen. De diagnose niet-infectieuze pneumonitis moet worden overwogen bij patiënten met niet-specifieke respiratoire klachten en symptomen zoals hypoxie, pleurale effusie, hoest of dyspneu, en bij wie infectieuze, neoplastische en andere niet-geneesmiddelgerelateerde oorzaken zijn uitgesloten door middel van daarvoor geschikt onderzoek. Opportunistische infecties zoals pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) moeten worden uitgesloten in de differentiële diagnose van niet-infectieuze pneumonitis (zie rubriek “Infecties” hieronder). Patiënten moeten worden geadviseerd nieuwe respiratoire symptomen of verergering ervan onmiddellijk te melden.

Patiënten bij wie zich radiologische veranderingen ontwikkelen die duiden op niet-infectieuze pneumonitis en die weinig of geen symptomen hebben, mogen de behandeling met Votubia voorzetten zonder dosisaanpassingen. Als de symptomen matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat verbetering van de symptomen optreedt. Het gebruik van corticosteroïden kan geïndiceerd zijn. Votubia mag opnieuw worden gestart met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend.

In gevallen waarin de symptomen van niet-infectieuze pneumonitis ernstig zijn, dient de behandeling met Votubia te worden gestaakt en kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwijnen. Votubia mag opnieuw opgestart worden met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend, afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Voor patiënten die corticosteroïden nodig hebben voor de behandeling van niet-infectieuze pneumonitis kan profylaxe voor pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) overwogen worden.

Infecties

Everolimus heeft immunosuppressieve eigenschappen en kan de patiënt vatbaar maken voor bacteriële, fungale, virale of protozoale infecties, inclusief infecties met opportunistische ziekteverwekkers (zie rubriek 4.8). Lokale en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties, zoals aspergillose, candidiasis of pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B-virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met sepsis (met inbegrip van septische shock), respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal bij volwassen en pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8).

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie bij gebruik van Votubia. Reeds bestaande infecties dienen op een juiste manier behandeld te worden en dienen helemaal genezen te zijn voordat behandeling met Votubia mag worden gestart. Wees alert op infectieverschijnselen tijdens het gebruik van Votubia; stel onmiddellijk een geschikte behandeling in als een infectieuze oorzaak is vastgesteld en overweeg onderbreking of beëindiging van de behandeling met Votubia.

Als een diagnose van een invasieve systemische schimmelinfectie is gesteld, dient Votubia onmiddellijk en blijvend te worden gestaakt en dient de patiënt te worden behandeld met een geschikte antischimmelbehandeling.

Gevalen van pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP), sommige met fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die everolimus kregen. PJP/PCP kan geassocieerd zijn met het gelijktijdig gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressieve stoffen. Profylaxe voor PJP/PCP moet worden overwogen wanneer gelijktijdig gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressieve stoffen vereist zijn.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties die zich openbaarden in symptomen, waaronder onder andere anafylaxie, dyspneu, blozen, pijn op de borst of angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) zijn waargenomen met everolimus (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer (bijv. ramipril) worden behandeld, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (zie rubriek 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, waaronder mondzweren en orale mucositis, is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Votubia (zie rubriek 4.8). Stomatitis treedt meestal op tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Een studie met één behandelingsarm bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die behandeld werden met Afinitor (everolimus) en exemestaan doet vermoeden dat een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd, die als mondspoeling werd gebruikt tijdens de eerste 8 weken van de behandeling, de incidentie en ernst van stomatitis kan doen afnemen (zie rubriek 5.1). Het behandelen van stomatitis kan daarom profylactisch (bij volwassenen) en/of therapeutisch gebruik van lokale behandelingen omvatten, zoals een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroïd als mondspoeling. Producten die alcohol, waterstofperoxide, jodium en tijmderivaten bevatten, dienen echter te worden vermeden omdat deze de aandoening kunnen verergeren. Controle op en behandeling van een schimmelinfectie wordt aanbevolen, vooral bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen op basis van een steroïd. Antischimmelmiddelen mogen niet worden gebruikt tenzij een schimmelinfectie is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.5).

Bloedingen

Ernstige gevallen van bloedingen, waarvan sommige met een fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met everolimus in het kader van oncologische aandoeningen. Er zijn geen ernstige gevallen van renale bloedingen gemeld in het kader van TSC.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met Votubia, in het bijzonder bij gelijktijdige behandeling met actieve stoffen die de trombocytenfunctie beïnvloeden of die het risico op bloedingen kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingstoornissen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen en klachten van bloeden tijdens de behandelingsperiode, vooral als er een combinatie van risicofactoren voor bloedingen bestaat.

Gevalen van nierfalen

Gevalen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen), sommige met fatale afloop, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Vooral bij patiënten met bijkomende risicofactoren die de nierfunctie verder kunnen verslechteren, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Laboratoriumtesten en controles

Nierfunctie

Serumcreatininestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Controle van de nierfunctie, waaronder meting van bloed ureum-stikstof (BUN), urine-eiwit of serumcreatinine, wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna op regelmatige tijdstippen.

Bloedglucose

Hyperglykemie is gemeld bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om de nuchtere serumglucose vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna regelmatig te controleren. Frequentere monitoring is aanbevolen wanneer Votubia wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die hyperglykemie kunnen induceren. Indien mogelijk dient optimale glykemische controle te worden bereikt voordat een patiënt op Votubia wordt ingesteld.

Bloedlipiden

Dyslipidemie (met inbegrip van hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie) is gemeld bij patiënten die Votubia gebruiken. Monitoring van cholesterol en triglyceriden in het bloed voorafgaand aan het starten met een behandeling met Votubia en daarna op regelmatige tijdstippen, alsook behandeling met de juiste medische therapie is ook aanbevolen.

Hematologische parameters

Verlaagd hemoglobine en verlaagde aantallen lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn gemeld bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om het complete bloedbeeld vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna regelmatig te controleren.

Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een **matige** CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Controle van de dalconcentraties van everolimus en dosisaanpassingen van Votubia kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met **sterke** CYP3A4-/PgP-remmers leidt tot drastisch verhoogde bloedconcentraties van everolimus (zie rubriek 4.5). Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om dosisaanbevelingen te doen in deze situatie. Daarom wordt gelijktijdige behandeling van Votubia en **sterke** remmers niet aanbevolen.

Men dient voorzichtig te zijn bij het gebruik van Votubia in combinatie met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index omwille van de kans op geneesmiddeleninteracties. Als Votubia wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (zoals pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine, ergotalkaloïdderivaten of carbamazepine), moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen

Votubia wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij patiënten:

- **≥18 jaar** met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).
- **<18 met SEGA** en gelijktijdig een leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B en C) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Vaccinaties

Het gebruik van levende vaccins dient tijdens de behandeling met Votubia te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Voor pediatrische patiënten met SEGA die geen onmiddellijke behandeling nodig hebben, wordt het aangeraden om het aanbevolen kindervaccinatieschema met levende virusvaccins af te ronden voor de start van de therapie in overeenstemming met de lokale behandelingsrichtlijnen.

Complicaties bij wondgenezing

Verstoorde wondgenezing is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder Votubia. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Votubia in de perioperatieve periode.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Complicaties bij bestralingstherapie

Ernstige en hevige stralingsreacties (zoals bestralingsoesofagitis, bestralingspneumonitis en bestralingshuidletsel) waaronder fatale gevallen, zijn gemeld wanneer everolimus werd ingenomen tijdens of kort na bestralingstherapie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het versterken van radiotherapie-toxiciteit bij patiënten die everolimus gebruiken in nauwe temporele relatie met bestralingstherapie.

Bovendien is het radiatie-recallfenomeen (*radiation recall syndrome*, RSS) gemeld bij patiënten die everolimus gebruikten en in het verleden bestralingstherapie hadden ondergaan. In geval van RSS dient het onderbreken of stopzetten van de behandeling met everolimus te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Everolimus is een CYP3A4-substraat en ook een substraat en matige remmer van PgP. Daarom kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van everolimus worden beïnvloed door producten die op CYP3A4 en/of PgP inwerken. Everolimus is *in vitro* een competitieve CYP3A4-remmer en een non-competitieve CYP2D6-remmer.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 2.

CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

Stoffen die remmers zijn van CYP3A4 of PgP kunnen everolimus bloedconcentraties verhogen door verlaging van het metabolisme of de efflux van everolimus uit darmcellen.

CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

Stoffen die CYP3A4 of PgP induceren, kunnen everolimus bloedconcentraties verlagen door verhoging van het metabolisme of door de efflux van everolimus uit darmcellen.

Tabel 2 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C _{max} Geometrisch gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Sterke CYP3A4-/PgP-remmers		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-voudig (bereik 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-voudig (bereik 2,6-7,0)	Gelijktijdige behandeling van Votubia en sterke remmers wordt niet aanbevolen.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie is te verwachten.	
Telitromycine, claritromycine		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Matige CYP3A4-/PgP-remmers		
Erytromycine	AUC ↑4,4-voudig (bereik 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-voudig (bereik 0,9-3,5)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden. <i>Voor patiënten met renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC:</i> Indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben, kan dosisreductie naar 5 mg of 2,5 mg per dag worden overwogen. Er zijn echter geen klinische gegevens over deze dosisaanpassing. Als gevolg van de intersubjectvariabiliteit zijn de aanbevolen dosisaanpassingen mogelijk niet optimaal bij alle personen. Daarom wordt nauwlettende controle op bijwerkingen aanbevolen. Als de matige remmer wordt gestaakt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis Votubia wordt teruggebracht naar de dosis die werd gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening (zie ook Therapeutische “drugmonitoring” in rubriek 4.2).
Imatinib	AUC ↑3,7-voudig C _{max} ↑2,2-voudig	
Verapamil	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-voudig (bereik 1,3-3,8)	
Ciclosporine oraal	AUC ↑2,7-voudig (bereik 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-voudig (bereik 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-remmer)	AUC ↑2,5-voudig C _{max} ↑2,5-voudig	
Fluconazol	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Diltiazem		
Dronedarone	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Amprenavir, fosamprenavir	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	

		<i>Voor patiënten met SEGA geassocieerd met TSC:</i> Verminder de dagelijkse dosis met ongeveer 50% indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben. Verdere dosisverminderingen kunnen nodig zijn om bijwerkingen te beheersen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Dalconcentraties van everolimus moeten ten minste 1 week na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis Votubia wordt teruggebracht naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De everolimus dalconcentratie moet ten minste 1 week later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Grapefruit-/pompelmoessap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (effect varieert sterk).	Combinatie dient te worden vermeden.
Sterke en matige CYP3A4-inductoren		
Rifampicine	AUC ↓63% (bereik 0-80%) C _{max} ↓58% (bereik 10-70%)	Vermijd het gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren.
Dexamethason	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	<i>Voor patiënten met renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC:</i> Als patiënten gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-inductor nodig hebben, dient een dosisverhoging van Votubia van 10 mg/dag tot maximaal 20 mg/dag te worden overwogen, met verhogingen van 5 mg of minder op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor. De verwachting is dat deze dosis Votubia de AUC aanpast aan het bereik dat is waargenomen zonder inductoren. Er zijn echter geen klinische gegevens over deze dosisaanpassing. Als behandeling met de inductor wordt gestaakt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante afname in enzyminductie), vóórdat
Anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
Efavirenz, nevirapine	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	

		de dosis Votubia wordt teruggebracht naar de dosis die is gebruikt vóór de start van de gelijktijdige toediening (zie ook Therapeutische “drugmonitoring” in rubriek 4.2). <i>Voor patiënten met SEGA geassocieerd met TSC:</i> Patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-inductoren krijgen, kunnen een hogere dosis Votubia nodig hebben om dezelfde blootstelling te bereiken als patiënten die geen sterke inductoren innemen. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. Als de concentraties lager zijn dan 5 ng/ml, mag de dagelijkse dosis elke 2 weken verhoogd worden met 2,5 mg, waarbij het dalniveau gecontroleerd en de verdraagbaarheid geëvalueerd moet worden vóór het verhogen van de dosis. Bij toevoeging van een andere gelijktijdige krachtige CYP3A4-inductor hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het starten met de aanvullende inductor. Pas de dosis aan in stappen van 2,5 mg als nodig om de doel-dalconcentratie te handhaven. Bij het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren. Als alle krachtige inductoren gestopt worden, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante afname in enzyminductie), vóórdat de dosis Votubia teruggebracht wordt naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De dalconcentraties van
--	--	---

		everolimus moeten 2 tot 4 weken later bepaald worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	Preparaten die sint-janskruid bevatten, dienen niet te worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus.

Stoffen waarvan de plasmaconcentratie kan worden veranderd door everolimus

Op basis van *in vitro* resultaten is het onwaarschijnlijk dat de systemische concentraties, die zijn verkregen na orale dagelijkse doses van 10 mg, zorgen voor remming van PgP, CYP3A4 en CYP2D6. Remming van CYP3A4 en PgP in het darmkanaal kan echter niet worden uitgesloten. Een interactiestudie bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van een orale dosis van midazolam, een gevoelige CYP3A-substraatprobe, met everolimus resulteerde in een toename van 25% van de midazolam C_{max} en een toename van 30% van de midazolam $AUC_{(0-inf)}$. Het effect is waarschijnlijk te wijten aan de remming van intestinale CYP3A4 door everolimus. Everolimus kan daardoor de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig oraal toegediende CYP3A4-substraten. Er is echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan systemisch toegediende CYP3A4-substraten te verwachten (zie rubriek 4.4).

In EXIST-3 (studie CRAD001M2304) verhoogde everolimus de pre-doseringsconcentratie van de anti-epileptica carbamazepine, clobazam en de clobazammetabooliet N-desmethyloclobazam met ongeveer 10%. De verhoging van de pre-doseringsconcentratie van deze anti-epileptica is mogelijk niet klinisch significant, maar een dosisaanpassing voor anti-epileptica met een smalle therapeutische index, bijv. carbamazepine, kan worden overwogen. Everolimus had geen impact op de pre-doseringsconcentraties van anti-epileptica die een substraat zijn van CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamaat en zonisamide).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer (bijv. ramipril) worden behandeld, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Vaccinaties

De immuunrespons op vaccinaties kan worden beïnvloed en daarom kan vaccinatie minder werkzaam zijn tijdens de behandeling met Votubia. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens behandeling met Votubia. Voorbeelden van levende vaccins zijn: intranasale influenza, mazelen, bof, rode hond, orale polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gele koorts, waterpokken en TY21a tyfusvaccins.

Stralingsbehandeling

Versterking van de toxiciteit van de bestralingsbehandeling is gemeld bij patiënten die everolimus kregen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. orale, geïnjekteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie zonder oestrogenen, anticonceptiva op basis van progesteron, hysterectomie, afbinding van eileiders, volledige onthouding, barrièremethoden, intra-uteriene anticonceptie [IUD] en/of sterilisatie van de vrouw/man) terwijl ze everolimus krijgen en tot 8 weken na het beëindigen van de behandeling.

Mannelijke patiënten moet niet belet worden om kinderen te verwekken.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van everolimus bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductieve toxiciteitseffecten aangetoond, waaronder embryotoxiciteit en foetustoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Everolimus wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metabolieten echter gemakkelijk over in de melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen die everolimus gebruiken, dienen daarom geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en tot 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Het potentieel van everolimus om onvruchtbaarheid te veroorzaken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten is onbekend. Secundaire amenorroe en een geassocieerde onevenwichtige verdeling van luteïniserend hormoon (LH)/follikelstimulerend hormoon (FSH) werd echter waargenomen bij vrouwelijke patiënten (zie ook rubriek 5.3 voor preklinische waarnemingen bij het mannelijke en vrouwelijke voortplantingssysteem). Op basis van niet-klinische bevindingen, kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetast worden door een behandeling met everolimus (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Votubia heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines als zij vermoeidheid ervaren tijdens de behandeling met Votubia.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pivotale fase III-studies, waaronder dubbelblinde en open-label behandelingsperiodes, en een niet-gerandomiseerde, open-label, eenarmige fase II-studie dragen bij aan het veiligheidsprofiel van Votubia (n=612, waaronder 409 patiënten < 18 jaar; mediane blootstellingsduur 36,8 maanden [bereik 0,5 tot 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie waarbij een aanvullende behandeling van lage en hoge everolimus-blootstelling (laag dalbereik [LT] van 3-7 ng/ml [n=117] en hoog dalbereik [HT] van 9-15 ng/ml [n=130]) werd vergeleken met placebo (n=119) bij patiënten met TSC en refractaire partiële epilepsieaanvallen die 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten. De mediane duur van de dubbelblinde periode was 18 weken. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (361 patiënten die ten minste één dosis everolimus ingenomen hebben) was 30,4 maanden (bereik 0,5 tot 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=79) versus placebo (n=39) bij patiënten met TSC plus renale angiomyolipomen (n=113) of sporadische lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renale angiomyolipomen (n=5). De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 48,1 weken (bereik 2 tot 115) voor patiënten die behandeld werden met Votubia en 45,0 weken (bereik 9 tot 115) voor de patiënten in de placebogroep. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (112 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 46,9 maanden (bereik 0,5 tot 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=78) versus placebo (n=39) bij patiënten met een TSC die SEGA hebben, ongeacht de leeftijd. De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 52,2 weken (bereik 24 tot 89) bij de patiënten die Votubia kregen, en 46,6 weken (bereik 14 tot 88) bij de patiënten die placebo kregen. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (111 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 47,1 maanden (bereik 1,9 tot 58,3).
- CRAD001C2485: Dit was een prospectieve, open-label en eenarmige fase II-studie van everolimus bij patiënten met SEGA (n=28). De mediane duur van de blootstelling was 67,8 maanden (bereik 4,7 tot 83,2).

De ongewenste effecten die beschouwd worden geassocieerd te zijn met het gebruik van Votubia (bijwerkingen), gebaseerd op de evaluatie en medische beoordeling van alle gemelde ongewenste effecten uit bovengenoemde studies, worden hieronder beschreven.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 1/10$) van de gepoolde veiligheidsgegevens zijn (in afnemende volgorde): stomatitis, pyrexie, nasofaryngitis, diarree, infectie van de bovenste luchtwegen, braken, hoesten, rash, hoofdpijn, amenorroe, acne, pneumonie, urineweginfectie, sinusitis, onregelmatige menstruatie, faryngitis, verminderde eetlust, vermoeidheid, hypercholesterolemie en hypertensie.

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 (incidentie $\geq 1\%$) waren pneumonie, stomatitis, amenorroe, neutropenie, pyrexie, onregelmatige menstruatie, hypofosfatemie, diarree en cellulitis. De graden volgen CTCAE Versie 3.0 en 4.03.

Getabuleerde lijst van de bijwerkingen

Tabel 3 toont de incidentie van bijwerkingen gebaseerd op samengevoegde gegevens van patiënten die blootgesteld werden aan everolimus in de drie TSC-studies (waaronder zowel de dubbelblinde studies als de open-label vervolgstudie, waar van toepassing). Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3 Bijwerkingen gemeld in TSC-studies

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, pneumonie ^a , urineweginfectie, sinusitis, faryngitis
Vaak	Middenoorontsteking, cellulitis, streptokokkenfaryngitis, virale gastro-enteritis, gingivitis
Soms	Herpes zoster, sepsis, virale bronchitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypercholesterolemie
Vaak	Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia, agressie, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Dysgeusie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoesten
Vaak	Epistaxis, pneumonitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Stomatitis ^b , diarree, braken
Vaak	Constipatie, nausea, buikpijn, flatulentie, pijn in de mond, gastritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash ^c , acne
Vaak	Droge huid, acneïforme dermatitis, pruritus, alopecia
Soms	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Soms	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer vaak	Amenorroe ^d , onregelmatige menstruatie ^d
Vaak	Menorragie, ovariumcyste, vaginale hemorragie
Soms	Uitgestelde menstruatie ^d
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid
Onderzoeken	
Vaak	Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd luteïniserend hormoon, gewichtstoename
Soms	Verhoogd follikelstimulerend hormoon in het bloed

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend ^e	Radiatie-recallfenomeen, versterking van de stralingsreactie
^a	Omvat pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP/PCP)
^b	Omvat (zeer vaak) stomatitis, mondzweren, aften, (vaak) zweren op de tong, zweren op de lippen en (soms) pijnlijk tandvlees, glossitis
^c	Omvat (zeer vaak) rash; (vaak) erythemateuze rash, erytheem en (soms) gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, maculaire rash.
^d	Frequentie gebaseerd op een aantal vrouwen tussen 10 en 55 jaar in de gepoolde gegevens terwijl ze werden behandeld
^e	Bijwerking vastgesteld in de postmarketingervaring

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Everolimus werd in klinische studies geassocieerd met ernstige gevallen van hepatitis B reactivatie, waaronder gevallen met fatale afloop. Reactivatie van een infectie is een te verwachten reactie gedurende periodes van immunosuppressie.

Op grond van klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen), proteïnurie en verhoogd serumcreatinine. Opvolging van de nierfunctie wordt aangeraden (zie rubriek 4.4).

In klinische studies werd everolimus geassocieerd met gevallen van bloedingen. In zeldzame gevallen werd, bij behandeling van oncologische aandoeningen, een fatale afloop vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er werden geen ernstige gevallen van renale bloedingen gemeld in het kader van TSC.

In klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP), sommige met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Aanvullende relevante bijwerkingen die werden waargenomen in oncologische klinische studies en in spontane postmarketingrapporten, waren hartfalen, longembolie, diepe veneuze trombose, verstoorde wondgenezing en hyperglykemie.

In klinische studies en bij spontane postmarketingmeldingen werd angio-oedeem gemeld met en zonder gelijktijdig gebruik van ACE-remmers (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

In de fase II-sleutelstudie waren 22 van de 28 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar en in de fase III-sleutelstudie waren 101 van de 117 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar. In de fase III-sleutelstudie bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen waren 299 van de 366 patiënten jonger dan 18 jaar. De algemene aard, de frequentie en de ernst van de waargenomen bijwerkingen waren bij kinderen en adolescenten over het algemeen in overeenstemming met deze waargenomen bij volwassenen, met uitzondering van infecties die met een hogere frequentie en grotere ernst gemeld werden bij kinderen jonger dan 6 jaar. Een totaal van 49 van de 137 patiënten (36%) jonger dan 6 jaar had Graad 3/4 infecties, in vergelijking met 53 van de 272 patiënten (19%) in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en 27 van de 203 patiënten (13%) van 18 jaar of ouder. In een groep van 409 patiënten jonger dan 18 jaar die everolimus kregen, werden twee fatale gevallen gemeld die te wijten waren aan een infectie.

Ouderen

In de oncologische veiligheidspooling was 37% van de patiënten behandeld met everolimus ≥ 65 jaar. Het aantal oncologische patiënten met een bijwerking die geleid heeft tot het stoppen met everolimus was groter bij patiënten ≥ 65 jaar (20% versus 13%). De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de behandeling waren pneumonitis (inclusief interstitiële longaandoeningen), vermoeidheid, dyspneu en stomatitis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Gemelde ervaringen met overdosering bij de mens zijn zeer beperkt. Enkelvoudige doses van maximaal 70 mg werden gegeven met aanvaardbare acute verdraagbaarheid bij volwassenen.

Het is noodzakelijk om de bloedspiegels van everolimus te controleren bij het vermoeden van een overdosering. Algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden geïnitieerd in alle gevallen van een overdosis. Everolimus wordt niet als voldoende dialyseerbaar beschouwd (minder dan 10% werd verwijderd binnen 6 uur hemodialyse).

Pediatrische patiënten

Een beperkt aantal pediatrische patiënten werd blootgesteld aan doses hoger dan 10 mg/m²/dag. Er werden geen verschijnselen van acute toxiciteit gemeld in deze gevallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische agentia, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EG02

Werkingsmechanisme

Everolimus is een selectieve remmer van mTOR ("mammalian target of rapamycin"). mTOR is een belangrijk serine-threoninekinase, waarvan bekend is dat de activiteit wordt opgereguleerd in een aantal humane kankers. Everolimus bindt aan het intracellulaire eiwit FKBP-12, waarbij een complex gevormd wordt dat mTOR complex-1 (mTORC1) activiteit remt. Remming van de mTORC1 signaleringsroute interfereert met de translatie en synthese van eiwitten door het verlagen van de activiteit van S6 ribosomale proteïnekinase (S6K1) en eukaryotische elongatiefactor 4E-bindend eiwit (4EBP-1) dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus kan het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte verlagen. Bij patiënten met TSC verhoogt behandeling met everolimus VEGF-A-gehalten en verlaagt de VEGF-D-gehalten. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze sclerose complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Verlies van ofwel TSC1 ofwel TSC2 leidt tot verhoogde rheb-GTP niveaus, een GTP-ase van de RAS-familie, die een activering van mTOR C1 bewerkstelligt. mTORC1 activering leidt tot een "downstream" signaaltransductie cascade van kinase, met inbegrip van de activering van de S6 kinasen. Bij het TSC-syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Renaal angiomyolipoom geassocieerd met TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studie ter evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van Votubia werd uitgevoerd bij patiënten met TSC plus renale angiomyolipomen. Aanwezigheid van minstens één angiomyolipoom met een grootste diameter van ≥ 3 cm bij CT/MRI (gebaseerd op een evaluatie door de lokale radioloog) was vereist voor inclusie.

Het primaire eindpunt van werkzaamheid was het angiomyolipoomresponspercentage op basis van onafhankelijke centrale radiologische beoordeling. De analyse werd gestratificeerd naar het gebruik van enzyminducerende anti-epileptica bij randomisatie (ja/nee).

Belangrijke secundaire eindpunten waren de tijd tot progressie van het angiomyolipoom en het huidlaesieresponspercentage.

In totaal werden 118 patiënten gerandomiseerd, 79 naar Votubia 10 mg per dag en 39 naar placebo. De mediane leeftijd was 31 jaar (spreiding: 18 tot 61 jaar; 46,6% was <30 jaar bij inclusie), 33,9% waren mannen en 89,0% waren Kaukasisch. 83,1% van de geïncludeerde patiënten had angiomyolipomen ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), 78,0% had bilaterale angiomyolipomen en 39,0% had voorheen een embolisatie van de nieren/nefrectomie ondergaan; 96,6% had huidlaesies bij de start van de studie en 44,1% had doel-SEGA's (minstens één SEGA met een grootste diameter ≥ 1 cm).

De resultaten toonden aan dat het primaire doel, de beste algehele angiomyolipoomrespons, bereikt werd met een percentage voor de beste algehele respons van 41,8% (95% BI: 30,8 - 53,4) in de Votubiagroep en 0% (95% BI: 0,0 - 9,0) in de placebogroep ($p < 0,0001$) (Tabel 4).

Voor patiënten die in eerste instantie met placebo werden behandeld was cross-over naar de everolimusgroep toegestaan bij progressie van de angiomyolipomen en bij onderkenning van superioriteit van behandeling met everolimus ten opzichte van behandeling met placebo. Bij de uiteindelijke analyse (4 jaar na de randomisatie van de laatste patiënt) was de mediane duur van blootstelling aan everolimus 204,1 weken (bereik 2 tot 278). Het percentage voor de beste algehele angiomyolipoomrespons was toegenomen tot 58,0% (95% BI: 48,3; 67,3), met een percentage voor stabiele ziekte van 30,4% (Tabel 4).

Bij patiënten die tijdens de studie met everolimus zijn behandeld, zijn geen gevallen van nefrectomie en slechts één geval van nier-embolisatie in verband met angiomyolipomen gemeld.

Tabel 4 **EXIST-2 – Angiomyolipoomrespons**

		Primaire analyse ³		Uiteindelijke analyse ⁴
		Votubia n=79	Placebo n=39	Votubia n=112
Primaire analyse				
Angiomyolipoomresponspercentage^{1,2}		41,8	0	58,0
– %				
95% BI		30,8; 53,4	0,0; 9,0	48,3; 67,3
Beste algehele angiomyolipoomresponspercentage – %				
Respons		41,8	0	58,0
Stabiele ziekte		40,5	79,5	30,4
Progressie		1,3	5,1	0,9
Niet te evalueren		16,5	15,4	10,7
¹	Op basis van onafhankelijke centrale radiologische beoordeling			
²	Angiomyolipoomresponsen werd bevestigd met een herhalingscans. Respons werd gedefinieerd als een daling van de som van de volumes van de angiomyolipomen $\geq 50\%$ ten opzichte van de beginwaarde, plus afwezigheid van nieuwe angiomyolipomen met een grootste diameter $\geq 1,0$ cm, plus geen toename van niervolume $> 20\%$ ten opzichte van de laagste waarde, plus geen graad ≥ 2 angiomyolipoomgerelateerde bloeding.			
³	Primaire analyse voor dubbelblinde periode			
⁴	Uiteindelijke analyse inclusief de cross-over patiënten uit de placebogroep; mediane duur van blootstelling aan everolimus was 204,1 weken.			

Consistente behandelingseffecten betreffende angiomyolipoomresponspercentages werden waargenomen in alle onderzochte subgroepen (d.w.z. gebruik van enzyminducerende anti-epileptica versus niet-gebruik van enzyminducerende anti-epileptica, geslacht, leeftijd en ras) bij de primaire werkzaamheidsanalyse.

Bij de uiteindelijke analyse bleek dat de hoeveelheid angiomyolipoomweefsel verder afnam naarmate de behandeling met Votubia langer duurde. Bij week 12, 96 en 192 werd een afname van $\geq 30\%$ van de hoeveelheid tumorweefsel gezien bij respectievelijk 75,0%, 80,6%, en 85,2% van de behandelde patiënten. Vergelijkbaar werd op dezelfde tijdstippen een afname van $\geq 50\%$ van de hoeveelheid tumorweefsel gezien bij respectievelijk 44,2%, 63,3%, en 68,9% van de behandelde patiënten.

De mediane tijd tot progressie van angiomyolipomen was 11,4 maanden in de placebogroep en was nog niet bereikt in de everolimusgroep (HR 0,08; 95% BI: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Progressies werden waargenomen bij 3,8% van de patiënten in de everolimusgroep versus 20,5% in de placebogroep. Het geschatte percentage progressievrije patiënten na 6 maanden was 98,4% in de everolimusgroep en 83,4% in de placebogroep. Bij de uiteindelijke analyse was de mediane tijd tot progressie van angiomyolipomen nog niet bereikt. Progressie van angiomyolipomen werd gezien bij 14,3% van de patiënten. Het geschatte angiomyolipoomprogressievrije percentage op 24 maanden en 48 maanden was respectievelijk 91,6% en 83,1%.

Bij de primaire analyse werden responspercentages voor huidlaesies gezien van 26,0% (95% BI: 16,6; 37,2) voor de Votubiagroep en 0% (95% BI: 0,0; 9,5) voor de placebogroep ($p = 0,0002$). Bij de uiteindelijke analyse was het responspercentage voor huidlaesies toegenomen tot 68,2% (95% BI: 58,5; 76,9), waarbij één patiënt melding maakte van een bevestigde volledige klinische respons voor huidlaesies en er geen patiënten waren met progressie van de ziekte als hun beste respons.

In een voorlopige analyse met betrekking tot patiënten met TSC met angiomyolipomen die ook SEGA hadden, was het responspercentage voor SEGA (percentage patiënten met een vermindering van $\geq 50\%$ in de hoeveelheid tumorweefsel van de relevante laesies ten opzichte van de start van het onderzoek bij afwezigheid van progressie) voor de everolimusgroep in de primaire analyse 10,3% (tegenover geen gemelde gevallen van respons bij de 13 patiënten die bij de start van het onderzoek een SEGA-laesie hadden en naar placebo werden gerandomiseerd) en in de uiteindelijke analyse toegenomen tot 48,0%.

In een bij de primaire analyse uitgevoerde post-hoc subgroepanalyse van EXIST-2 (studie CRA001M2302) is aangetoond dat het angiomyolipoomresponspercentage afneemt tot onder de drempelwaarde van 5 ng/ml (Tabel 5).

Tabel 5 **EXIST-2 – Angiomyolipoomresponspercentages naar voor tijd gemiddelde C_{min} -categorie bij de primaire analyse**

Naar tijd gemiddelde C_{min} -categorie	Aantal patiënten	Responspercentage	95% betrouwbaarheidsinterval
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Vershil ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Verschil bedraagt “ ≤ 5 ng/ml” verminderd met “ > 5 ng/ml”

SEGA geassocieerd met TSC

Fase III-studie bij SEGA-patiënten

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde fase III-studie met Votubia werd uitgevoerd bij patiënten met SEGA, ongeacht de leeftijd. De patiënten werden in een 2:1-verhouding gerandomiseerd naar Votubia of een overeenstemmende placebo. Aanwezigheid van minstens één SEGA-laesie met een langste diameter van $\geq 1,0$ cm bij meting met MRI (op basis van lokale radiologische beoordeling) was vereist voor inclusie. Bovendien waren serieel radiologisch bewijs van groei van SEGA, aanwezigheid van een nieuwe SEGA-laesie met een langste diameter van $\geq 1,0$ cm of optreden of verergering van hydrocefalie vereist voor inclusie in de studie.

Het primaire eindpunt van werkzaamheid was de mate van respons van SEGA bij evaluatie door een onafhankelijke, centrale radioloog. De analyse werd gestratificeerd volgens het gebruik van enzyminducerende anti-epileptica bij randomisatie (ja/nee).

Belangrijke secundaire eindpunten in hiërarchische volgorde waren de absolute verandering van de totale frequentie van epilepsieaanvallen op een 24-uurs EEG vanaf het begin van de studie tot week 24, de tijd tot progressie van SEGA en de mate van respons van de huidlaesies.

In totaal werden 117 patiënten gerandomiseerd, 78 naar Votubia en 39 naar placebo. De twee behandelingsgroepen waren evenwichtig qua demografische en initiële ziektekenmerken en geschiedenis van voorgaande anti-SEGA behandelingen. In de totale populatie was 57,3% mannelijk en 93,2% van het Kaukasische ras. De mediane leeftijd voor de totale populatie was 9,5 jaar (leeftijdsspreiding voor de Votubia-arm: 1,0 tot 23,9; leeftijdsspreiding voor de placebo-arm: 0,8 tot 26,6), 69,2% van de patiënten was 3 tot < 18 jaar oud en 17,1% was < 3 jaar bij inclusie.

Van de deelnemende patiënten had 79,5% bilaterale SEGA's, 42,7% had ≥ 2 SEGA-doellaesies, 25,6% had een lagere groei, 9,4% had bewijs van diepe parenchymale invasie, 6,8% had radiologisch bewijs van hydrocefalus en 6,8% had eerder een SEGA-gerelateerde operatie ondergaan. 94,0% had huidlaesies bij de start van de studie en 37,6% had renale angiomyolipoomlaesies (minstens één angiomyolipoom met een langste diameter van ≥ 1 cm).

De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 9,6 maanden (spreiding 5,5 tot 18,1) bij de patiënten die Votubia kregen en 8,3 maanden (spreiding 3,2 tot 18,3) bij de patiënten die placebo kregen.

De resultaten toonden aan dat Votubia superieur was ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt van beste totale SEGA-respons ($p < 0,0001$). Het responspercentage was 34,6% (95% BI: 24,2 - 46,2) in de Votubiagroep vergeleken met 0% (95% BI: 0,0 - 9,0) in de placebogroep (Tabel 6). Bovendien hadden alle 8 patiënten in de Votubiagroep die bij de start van de studie radiologisch bewijs van hydrocefalus vertoonden een afname in het ventrikelvolume.

Patiënten die aanvankelijk werden behandeld met placebo kregen de mogelijkheid om over te schakelen op everolimus wanneer progressie van SEGA optrad en zodra duidelijk werd dat behandeling met everolimus superieur was aan behandeling met placebo. Alle patiënten die ten minste één dosis everolimus hadden ontvangen, werden gevolgd tot stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel of tot voltooiing van de studie. In de uiteindelijke analyse was de mediane duur van de blootstelling onder al deze patiënten 204,9 weken (bereik: 8,1 tot 253,7). Het beste totale SEGA-responspercentage was in de uiteindelijke analyse gestegen tot 57,7% (95% BI: 47,9; 67,0).

Gedurende het gehele verloop van de studie was bij geen enkele patiënt een chirurgische ingreep vanwege SEGA noodzakelijk.

Tabel 6 EXIST-1 - SEGA-respons

	Primaire analyse ³			Uiteindelijke analyse ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	p-waarde	Votubia n=111
SEGA-responspercentage ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% BI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Beste totale SEGA-respons (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabiele ziekte	62,8	92,3		39,6
Progressie	0	7,7		0
Niet te evalueren	2,6	0		2,7

¹ Volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling.

² Een SEGA-respons werd bevestigd met een herhaalde scan. Een respons werd gedefinieerd als een daling $\geq 50\%$ van de som van SEGA-volume ten opzichte van de beginwaarde, plus geen eenduidige verergering van non-target SEGA-laesies, plus afwezigheid van nieuwe SEGA met een langste diameter van ≥ 1 cm, plus geen nieuwe of verergering van hydrocefalus.

³ Primaire analyse voor dubbelblinde fase

⁴ In de uiteindelijke analyse werden patiënten opgenomen die overschakelden vanuit de placebogroep; de mediane duur van blootstelling aan everolimus bedroeg 204,9 weken

In alle geëvalueerde subgroepen werden consistente therapeutische effecten waargenomen (d.w.z. gebruik van enzyminducerende anti-epileptica versus niet-gebruik van enzyminducerende anti-epileptica, geslacht en leeftijd) in de primaire analyse.

Tijdens de dubbelblinde fase was een afname van SEGA-volume duidelijk binnen 12 weken behandeling met Votubia: 29,7% (22/74) van de patiënten vertoonde een afname van het volume met $\geq 50\%$ en 73,0% (54/74) vertoonde een afname van het volume met $\geq 30\%$. Een aanhoudende afname was duidelijk na 24 weken, 41,9% (31/74) van de patiënten vertoonde een afname van het SEGA-volume met $\geq 50\%$ en 78,4% (58/74) van de patiënten vertoonde een afname van $\geq 30\%$.

In de studiepopulatie die werd behandeld met everolimus (n=111), inclusief patiënten die overschakelden vanuit de placebogroep, bleef de tumorrespons die al na 12 weken behandeling met everolimus optrad, op latere tijdstippen aanhouden. Het deel van de patiënten dat ten minste 50% afname in SEGA-volume vertoonde, bedroeg in week 96 en 192 na het starten van de behandeling met everolimus respectievelijk 45,9% (45/98) en 62,1% (41/66). Evenzo bedroeg het deel van de patiënten dat ten minste 30% afname in SEGA-volume vertoonde in week 96 en 192 na het starten van de behandeling met everolimus respectievelijk 71,4% (70/98) en 77,3% (51/66).

Een analyse van het eerste belangrijke secundaire eindpunt, een verandering van de epilepsiefrequentie, was niet overtuigend; hoewel positieve resultaten werden waargenomen wat de twee andere secundaire eindpunten betreft (tijd tot progressie van SEGA en responspercentage van de huidlaesies), was het verschil formeel niet statistisch significant.

De mediane tijd tot progressie van SEGA volgens de centrale radiologische beoordeling werd in beide behandelingsgroepen niet bereikt. Progressies werden alleen waargenomen in de placebogroep (15,4%; $p=0,0002$). Geschatte progressievrije percentages na 6 maanden waren 100% in de Votubiagroep en 85,7% in de placebogroep. De langetermijn-follow-up van patiënten die waren gerandomiseerd naar everolimus en patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo en daarna overschakelden op everolimus, vertoonde duurzame responses.

Op het moment van de primaire analyse gaf Votubia een klinisch betekenisvolle verbetering in de respons van huidlaesies ($p=0,0004$): het responspercentage was 41,7% (95% BI: 30,2 - 53,9) in de Votubiagroep en 10,5% (95% BI: 2,9 - 24,8) in de placebogroep. In de uiteindelijke analyse was het responspercentage voor huidlaesies gestegen tot 58,1% (95% BI: 48,1; 67,7).

Fase II-studie bij patiënten met SEGA

Een prospectieve, open-label, fase II-studie (studie CRAD001C2485) met één behandelingsarm werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van Votubia na te gaan bij patiënten met SEGA. Radiologisch bewijs van opeenvolgende SEGA-groei was een inclusie criterium voor deelname aan de studie.

De verandering van het SEGA-volume gedurende de primaire behandeling van 6 maanden, volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling, was het primaire eindpunt voor werkzaamheid. Na de primaire behandelingsfase konden patiënten worden opgenomen in een extensiefase waarbij het SEGA-volume elke 6 maanden werd beoordeeld.

In totaal kregen 28 patiënten een behandeling met Votubia; de mediane leeftijd was 11 jaar (spreiding 3 tot 34), 61% mannelijk, 86% Indo-Europees. Dertien patiënten (46%) hadden een secundaire, kleinere SEGA, waarvan 12 in de contralaterale ventrikel.

Het primaire SEGA-volume was gereduceerd na 6 maanden in vergelijking met baseline ($p<0,001$ [zie Tabel 7]). Geen van de patiënten ontwikkelde nieuwe SEGA-laesies, verslechterende hydrocefalie of verhoogde intracraniale druk en bij geen enkele patiënt was chirurgische resectie of een andere therapie vereist voor SEGA.

Tabel 7 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd

SEGA volume (cm ³)	Onafhankelijke centrale beoordeling						
	Baseline n=28	Maand 6 n=27	Maand 12 n=26	Maand 24 n=24	Maand 36 n=23	Maand 48 n=24	Maand 60 n=23
Primair tumorvolume							
Gemiddelde (standaard- af wijking)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Mediaan	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spreiding	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Reductie t.o.v. baseline							
Gemiddelde (standaard- af wijking)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediaan		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spreiding		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,8 4
Percentage reductie t.o.v. baseline, 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)
Geen wijziging		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Toename		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

De betrouwbaarheid en consistentie van de primaire analyse werd ondersteund door de:

- verandering van het primaire SEGA-volume volgens de beoordeling door de lokale onderzoeker ($p < 0,001$), met 75,0% en 39,3% van de patiënten die een vermindering toonden van respectievelijk $\geq 30\%$ en $\geq 50\%$
- verandering van het totale SEGA-volume volgens de onafhankelijke centrale beoordeling ($p < 0,001$) of de beoordeling door de lokale onderzoeker ($p < 0,001$).

Eén patiënt voldeed aan het vooraf bepaalde criterium voor het slagen van de behandeling ($> 75\%$ vermindering van het SEGA-volume). De studietherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief was duidelijk bij de volgende evaluatie na 4,5 maanden, waarna de behandeling opnieuw werd gestart.

Langetermijnfollow-up tot een mediane duur van 67,8 maanden (spreiding: 4,7 tot 83,2) toonde een aanhoudende werkzaamheid.

Overige studies

Stomatitis is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Votubia (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In een postmarketingstudie met één behandelingsarm bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker (n=92) werd een lokale behandeling van een alcoholvrije orale oplossing met dexamethason 0,5 mg/5 ml toegediend. Deze mondspoeling (4 keer per dag gedurende de eerste 8 weken van de behandeling) werd toegediend aan patiënten vanaf de start van de behandeling met Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) en exemestaan (25 mg/dag) om de incidentie en de ernst van stomatitis te verminderen. De incidentie van stomatitis van Graad 2 of hoger na 8 weken was 2,4% (n=2/85 beoordeelde patiënten) wat lager is dan gemeld in het verleden. De incidentie van Graad 1 stomatitis was 18,8% (n=16/85) en er werden geen gevallen van Graad 3 of 4 stomatitis gemeld. Het algehele veiligheidsprofiel in deze studie was consistent met het profiel van everolimus dat is vastgesteld bij oncologie- en TSC-toepassingen, met uitzondering van een licht verhoogde frequentie van orale candidiasis, dat gemeld werd bij 2,2% (n=2/92) van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votubia in alle subgroepen van pediatrische patiënten met angiomylipoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votubia in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met refractaire epilepsieaanvallen die worden geassocieerd met TSC (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij patiënten met gevorderde solide tumoren, worden everolimus piekconcentraties ($C_{\max}$) bereikt op een mediane tijd van 1 uur na dagelijkse toediening van 5 en 10 mg everolimus in nuchtere toestand of met een kleine vetvrije versnapering. $C_{\max}$ is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. Everolimus is een substraat van PgP en een matige PgP-remmer.

Voedseleffecten

Bij gezonde personen verminderden vetrijke maaltijden de systemische blootstelling aan Votubia 10 mg tabletten (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de piekbloedconcentratie $C_{\max}$ met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de $C_{\max}$ met 42%.

Bij gezonde personen die een enkelvoudige dosis van 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergeerbare tabletten in suspensie namen, verminderden vetrijke maaltijden de AUC met 11,7% en de piekbloedconcentratie $C_{\max}$ met 59,8%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 29,5% en de $C_{\max}$ met 50,2%.

Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase 24 uur na de dosis van één van beide doseervormen.

Relatieve biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie

In een relatieve biologische beschikbaarheidsstudie was de $AUC_{0-\infty}$ van 5 x 1 mg everolimus tabletten toegediend als een suspensie in water equivalent aan 5 x 1 mg everolimus tabletten toegediend als intacte tabletten en $C_{\max}$ van 5 x 1 mg everolimus tabletten in suspensie was 72% van 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten.

In een bio-equivalentiestudie was de $AUC_{0-\infty}$ van de 5 mg dispergeerbare tablet toegediend als een suspensie in water equivalent aan 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten en $C_{\max}$ van de 5 mg dispergeerbare tablet in suspensie was 64% van 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten.

Distributie

De bloed/plasma-ratio van everolimus, die concentratieafhankelijk is over het bereik van 5 tot 5.000 ng/ml, bedraagt 17% tot 73%. Ongeveer 20% van de everolimusconcentratie in volbloed is alleen te vinden in het plasma van patiënten met kanker die Votubia 10 mg/dag kregen. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 74% bij zowel gezonde personen als bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen. In patiënten met gevorderde solide tumoren, bedroeg de V_d 191 l voor het schijnbare centrale compartiment en 517 l voor het schijnbare perifere compartiment.

Niet-klinische studies bij ratten wijzen erop dat:

- er een snelle opname is van everolimus in de hersenen gevolgd door een trage uitvloeiing
- de radioactieve metabolieten van [3H]everolimus de bloed-hersensbarrière niet significant passeren
- er een dosisafhankelijke hersenpenetratie is van everolimus, wat overeenstemt met de hypothese van verzadiging van een effluxpomp aanwezig in de capillaire endotheelcellen in de hersenen
- de gelijktijdige toediening van de P-gp-remmer cyclosporine de blootstelling aan everolimus in de hersencortex verhoogt, wat overeenstemt met de remming van P-gp ter hoogte van de bloed-hersensbarrière.

Er zijn geen klinische gegevens over de distributie van everolimus in de menselijke hersenen.

Niet-klinische studies bij ratten toonden de distributie in de hersenen aan na zowel intraveneuze als orale toediening.

Biotransformatie

Everolimus is een CYP3A4- en P-gp-substraat. Na orale toediening is everolimus de belangrijkste component die in menselijk bloed circuleert. Zes hoofdmetabolieten van everolimus zijn waargenomen in menselijk bloed, waaronder drie monohydroxylmetabolieten, twee hydrolyseproducten met geopende ring, en een fosfatidylcholine-conjugaat van everolimus. Deze metabolieten waren ook geïdentificeerd in diersoorten die gebruikt waren in toxiciteitsonderzoeken, en hadden ongeveer 100 keer minder activiteit dan everolimus. Daarom wordt verondersteld dat everolimus de grootste bijdrage levert aan de algehele farmacologische activiteit.

Eliminatie

Gemiddelde CL/F van everolimus na 10 mg dagelijkse dosis bij patiënten met gevorderde solide tumoren was 24,5 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van everolimus is ongeveer 30 uur.

Er is geen specifiek excretie-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met kanker; echter, er zijn gegevens beschikbaar uit onderzoek bij transplantatiepatiënten. Na toediening van een enkelvoudige dosis van radioactief-gemerkt everolimus in combinatie met ciclosporine, werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces, terwijl 5% werd uitgescheiden in de urine. Het ongewijzigde geneesmiddel werd niet gevonden in urine of feces.

‘Steady-state’ farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de ‘steady-state’ $AUC_{0-\tau}$ dosisproportioneel over het bereik van een 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. ‘Steady-state’ werd bereikt binnen 2 weken. De C_{max} is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De t_{max} trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen $AUC_{0-\tau}$ en dalconcentraties vóór de dosis op ‘steady-state’.

Speciale patiëntgroepen

Leverfunctiestoornissen

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van Votubia werden onderzocht in twee orale dosisstudies van Votubia tabletten bij 8 en 34 volwassen personen met een leverfunctiestoornis in vergelijking met personen met een normale leverfunctie.

In de eerste studie was de gemiddelde AUC van everolimus bij 8 personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) twee keer zo hoog als bij 8 personen met een normale leverfunctie.

In de tweede studie bij 34 personen met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in vergelijking met normale personen, was er een 1,6-voudige, een 3,3-voudige en een 3,6-voudige toename van de blootstelling (i.e. AUC_{0-inf}) bij personen met respectievelijk een lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis.

Simulaties van de farmacokinetiek van meervoudige doses ondersteunen de dosisaanbevelingen bij personen met een leverfunctiestoornis op basis van hun Child-Pugh status.

Op basis van de resultaten van deze twee studies is dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen

In een populatiefarmacokinetische analyse van 170 patiënten met gevorderde solide tumoren, is er geen significante invloed van creatinineklaring (25-178 ml/min) op CL/F van everolimus waargenomen. Posttransplantatie nierfunctiestoornissen (bereik van creatinineklaring 11-107 ml/min) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van everolimus bij transplantatiepatiënten.

Pediatrische patiënten

Bij patiënten met SEGA was de everolimus C_{min} ongeveer dosisproportioneel binnen het dosisbereik van 1,35 mg/m² tot 14,4 mg/m².

Bij patiënten met SEGA waren de geometrisch gemiddelde C_{min} -waarden, genormaliseerd naar een mg/m² dosis, respectievelijk 54% en 40% lager bij patiënten in de leeftijd <10 jaar en 10-18 jaar dan die werden waargenomen bij volwassenen (leeftijd >18 jaar), wat erop wijst dat de everolimusklaring hoger was bij jongere patiënten. Beperkte gegevens bij patiënten <3 jaar oud (n=13) wijzen erop dat BSA-genormaliseerde klaring ongeveer tweemaal hoger is bij patiënten met een klein lichaamsoppervlak (BSA van 0,556 m²) dan bij volwassenen. Daarom wordt er aangenomen dat steady-state eerder bereikt kan worden bij patiënten <3 jaar oud (zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen).

De farmacokinetiek van everolimus bij patiënten jonger dan 1 jaar is niet onderzocht. Er zijn echter gegevens bekend dat de CYP3A4-activiteit verlaagd is bij de geboorte en toeneemt gedurende het eerste levensjaar, wat invloed zou kunnen hebben op de klaring in deze patiëntenpopulatie.

Een populatiefarmacokinetische analyse van 111 patiënten met SEGA met een leeftijd variërend van 1,0 tot 27,4 jaar (inclusief 18 patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met een BSA van 0,42 m² tot 0,74 m²) toonde aan dat de BSA-genormaliseerde klaring in het algemeen hoger is bij jongere patiënten. Modelsimulaties van populatiefarmacokinetiek toonden aan dat een aanvangsdosis van 7 mg/m² nodig zou zijn om een C_{min} te behalen binnen het 5 tot 15 ng/ml gebied bij patiënten jonger dan 3 jaar. Een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m² wordt daarom aanbevolen voor patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met SEGA (zie rubriek 4.2).

Ouderen

In een evaluatie naar de populatie farmacokinetiek bij patiënten met kanker, is er geen significante invloed van de leeftijd (27-85 jaar) op de orale klaring van everolimus waargenomen.

Etniciteit

Orale klaring (CL/F) is vergelijkbaar bij Japanse en Indo-Europese patiënten met kanker met een vergelijkbare leverfunctie. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van everolimus werd onderzocht bij muizen, ratten, minivarkens, apen en konijnen. De belangrijkste doelorganen waren mannelijke en vrouwelijke reproductiesystemen (testiculaire tubulaire degeneratie, verminderd spermagehalte epididymis, en uterus-atrofie) bij diverse diersoorten; longen (toegenomen alveolaire macrofagen) bij ratten en muizen; pancreas (degranulatie en vacuolisatie van exocriene cellen, bij respectievelijk apen en minivarkens, en degeneratie van eilandjescellen bij apen), en ogen (anterieure segment lensopaciteiten) alleen bij ratten. Bij ratten en muizen werden geringe renale veranderingen waargenomen (zoals exacerbatie van het leeftijdgerelateerde lipofuscine in tubulair epitheel en toename in hydronefrose, respectievelijk exacerbatie van onderliggende laesies). Er waren geen aanwijzingen voor nefrotoxiciteit bij de aap of het minivarken.

Everolimus bleek onderliggende ziekten spontaan te verergeren (chronische myocarditis bij ratten, coxsackie virusinfectie van plasma en hart bij apen, coccidiosis in het maagdarmkanaal bij minivarkens, huidlaesies bij muizen en apen). Deze bevindingen werden in het algemeen waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus binnen de therapeutische range of daarboven, met uitzondering van de bevindingen bij ratten, welke optraden bij therapeutische blootstelling als gevolg van een hoge distributie naar weefsel.

In een fertiliteitsonderzoek bij mannelijke ratten werd de testiculaire morfologie beïnvloed bij 0,5 mg/kg en hoger. De beweeglijkheid van sperma, de hoeveelheid sperma en de testosteron plasmaconcentraties waren afgenomen bij 5 mg/kg. Deze waarde ligt binnen de therapeutische range en veroorzaakte een mogelijk reversibele afname van de mannelijke vruchtbaarheid.

In reproductiestudies bij dieren werd de vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed. Orale doses van everolimus van $\geq 0,1$ mg/kg (ongeveer 4% van de AUC_{0-24h} bij patiënten die de 10 mg dagelijkse dosis kregen) bij vrouwtjesratten resulteerden echter in een toename van pre-implantatieverlies.

Everolimus passeerde de placenta en toonde foetotoxiciteit. Bij ratten veroorzaakte everolimus embryo- en foetotoxiciteit bij systemische blootstelling onder therapeutische plasmaspiegels. Dit manifesteerde zich in mortaliteit en afgenomen gewicht van de foetus. De incidentie van skeletvariaties en malformaties (bijv. gespleten borstbeen) was toegenomen bij doses van 0,3 en 0,9 mg/kg. Bij konijnen bleek duidelijke embryotoxiciteit door toegenomen incidentie van late resorptie.

In toxiciteitstudies bij juveniele ratten, omvatte de systemische toxiciteit onder andere verminderde voedselconsumptie en gewichtstoename, evenals vertraagde (mijlpaalgerelateerde) groei en ontwikkeling, met volledig of gedeeltelijk herstel hiervan na het staken van de toediening. Met de mogelijke uitzondering van de rat-specifieke lens-bevindingen (waarbij jonge dieren meer vatbaar lijken), lijkt er in vergelijking met volwassen dieren geen significant verschil te zijn in de gevoeligheid van juveniele dieren voor de bijwerkingen van everolimus. Toxiciteitstudies met juveniele apen toonden geen enkele relevante toxiciteit aan.

Genotoxiciteitsonderzoek naar relevante genotoxiciteitseindpunten liet geen bewijs van clastogene of mutagene activiteit zien. Toediening van everolimus gedurende een periode tot 2 jaar liet geen oncogene potentieel zien bij muizen en ratten tot de hoogste doses, die overeenkwamen met respectievelijk 4,3 en 0,2 keer de geschatte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (E321)
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Crospovidon type A
Lactose watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met 10 x 1 tabletten.

Votubia 2,5 mg tabletten

Verpakkingen van 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 tabletten.

Votubia 5 mg tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 of 100 x 1 tabletten

Votubia 10 mg tabletten

Verpakkingen van 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De mate van absorptie van everolimus bij topicale blootstelling is niet bekend. Daarom wordt zorgverleners aanbevolen om contact met de suspensie te vermijden. De handen moeten zorgvuldig gewassen worden voor en na bereiding van de suspensie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Votubia 2,5 mg tabletten

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tabletten

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tabletten

EU/1/11/710/006-008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 september 2011

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten
Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten
Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten
Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 0,98 mg lactose.

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 2 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 1,96 mg lactose.

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 3 mg everolimus.

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 2,94 mg lactose.

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

Elke dispergeerbare tablet bevat 5 mg everolimus

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 4,90 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 7,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “D1” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 9,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “D2” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 10,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “D3” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

Witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een diameter van ongeveer 12,1 mm, met een schuin aflopende rand, zonder breukgleuf, met de inscriptie “D5” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Refractaire epilepsieaanvallen geassocieerd met het tubereuze sclerose complex (TSC)

Votubia is geïndiceerd als aanvullende behandeling van patiënten van 2 jaar en ouder waarvan de refractaire partiële epilepsieaanvallen, met of zonder secundaire generalisatie, geassocieerd worden met TSC.

Subependymale reuscelastrocytomen (SEGA) geassocieerd met TSC

Votubia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met SEGA, geassocieerd met TSC, die een therapeutische interventie nodig hebben, maar niet ontvankelijk zijn voor een chirurgische ingreep.

Het bewijs is gebaseerd op de analyse van de verandering in SEGA-volume. Bijkomend klinisch voordeel, zoals verbetering van aandoeninggerelateerde symptomen, is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Votubia dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met TSC en met therapeutische “drugmonitoring” (TDM).

Dosering

Voorzichtige titratie kan nodig zijn om het optimale therapeutische effect te bereiken. Doses die verdragen worden en doeltreffend zijn, variëren per patiënt. Gelijktijdige anti-epileptische behandeling kan het metabolisme van everolimus beïnvloeden en kan bijdragen aan deze variatie (zie rubriek 4.5).

De dosering wordt geïndividualiseerd op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) gebruik makend van de formule van Dubois, waarbij het gewicht (W) in kilogrammen en de lengte (L) in centimeters wordt aangegeven:

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

Startdosis en doel-dalconcentraties bij SEGA geassocieerd met TSC

De aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met SEGA is 4,5 mg/m². Op basis van farmacokinetische simulaties (zie rubriek 5.2) wordt voor patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m² aanbevolen. Verschillende sterktes van Votubia dispergeerbare tabletten kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken.

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten met SEGA komen overeen met deze voor de volwassen populatie met SEGA, met uitzondering van patiënten in de leeftijd van 1 tot nog geen 3 jaar en patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2).

Startdosis en doel-dalconcentraties bij TSC met refractaire epilepsieaanvallen

De aanbevolen startdosis van Votubia voor de behandeling van patiënten met epilepsieaanvallen wordt weergegeven in tabel 1. Verschillende sterktes van Votubia dispergeerbare tabletten kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken.

Tabel 1 Votubia startdosis voor patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen

Leeftijd	Startdosis zonder gelijktijdige toediening van CYP3A4/PgP- inductor	Startdosis met gelijktijdige toediening van CYP3A4/PgP-inductor
<6 jaar	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 jaar	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Dosisaanbevelingen voor pediatrische patiënten met epilepsieaanvallen zijn consistent met die voor de volwassen populatie, met uitzondering van patiënten van 2 jaar tot 6 jaar (zie tabel 1 hierboven) en patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2).

Dosiscontrole

De volbloed-dalconcentraties van everolimus moeten ten minste 1 week na het starten van de behandeling worden geëvalueerd. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml. De dosis mag verhoogd worden om een hogere dalconcentratie te bereiken binnen het beoogde bereik om een optimale werkzaamheid te verkrijgen, rekening houdend met de verdraagbaarheid.

Titratie

Een geïndividualiseerde dosering moet getitreerd worden door de dosis in stappen van 1 tot 4 mg te verhogen om de doel-dalconcentratie voor een optimale klinische respons te bereiken. Bij het plannen van de dosistitratie moet rekening gehouden worden met de werkzaamheid, veiligheid, gelijktijdig gebruikte behandeling en de huidige dalconcentratie.

De geïndividualiseerde dosistitratie kan gebaseerd worden op een eenvoudige evenredigheid:

$$\text{Nieuwe everolimusdosis} = \text{huidige dosis} \times (\text{doelconcentratie} / \text{huidige concentratie})$$

Bijvoorbeeld de huidige dosis van een patiënt op basis van BSA is 4 mg met een ‘steady-state’-concentratie van 4 ng/ml. Om een doelconcentratie boven de onderste $C_{\min}$ -limiet van 5 ng/ml te behalen, bijv. 8 ng/ml, moet de nieuwe everolimusdosis 8 mg zijn (een verhoging van 4 mg ten opzichte van de huidige dagelijkse dosis).

Langetermijnmonitoring

Voor patiënten met TSC die SEGA hebben, moet het SEGA-volume ongeveer 3 maanden na het starten van de behandeling met Votubia worden geëvalueerd. Bij opeenvolgende dosisaanpassingen dient rekening te worden gehouden met verandering in het SEGA-volume, de bijbehorende dalconcentratie en verdraagbaarheid.

Voor patiënten met TSC die SEGA hebben en patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen geldt dat als eenmaal een stabiele dosis is bereikt, de dalconcentraties elke 3 tot 6 maanden moeten worden gecontroleerd bij patiënten met een veranderende lichaamsoppervlakte of elke 6 tot 12 maanden bij patiënten met een stabiele lichaamsoppervlakte, gedurende de hele behandeling.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er klinisch baat bij heeft of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Als een dosis wordt gemist, dient de patiënt geen aanvullende dosis te nemen, maar de gebruikelijke voorgeschreven eerstvolgende dosis te nemen.

Dosisaanpassingen in geval van bijwerkingen

In geval van ernstige en/of ondraaglijke vermoede bijwerkingen kan een verlaging van de dosis en/of een tijdelijke onderbreking van de behandeling met Votubia nodig zijn. Voor bijwerkingen van Graad 1 is een dosisaanpassing gewoonlijk niet nodig. Als een dosisverlaging nodig is, is de aanbevolen dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagdosis. Voor dosisverlagingen lager dan de laagste beschikbare sterkte, moet een dosering op alternerende dagen worden overwogen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de aanbevelingen voor dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen (zie ook rubriek 4.4).

Tabel 2 Aanbevelingen voor Votubia dosisaanpassingen

Bijwerking	Ernst¹	Votubia dosisaanpassing
Niet-infectieuze pneumonitis	Graad 2	Overweeg onderbreking van de behandeling totdat de klachten verbeteren tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Zet de behandeling stop indien er binnen 4 weken geen herstel optreedt.
	Graad 3	Onderbreek Votubia tot de symptomen verbeteren tot Graad ≤1. Overweeg herstart van Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Stomatitis	Graad 2	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-stomatitis, de toediening onderbreken tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Andere niet-hematologische toxiciteit (met uitsluiting van metabole voorvallen)	Graad 2	Als de toxiciteit draaglijk is, is geen aanpassing van de dosis vereist. Als de toxiciteit ondraaglijk wordt, onderbreek de toediening dan tijdelijk tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met dezelfde dosis. In geval van recidief van Graad 2-toxiciteit, onderbreek Votubia tot herstel tot Graad ≤1. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤1. Overweeg herstart van Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis. Als de toxiciteit met Graad 3 terugkomt, overweeg dan te stoppen met de behandeling.
	Graad 4	Stop met Votubia.

Metabole voorvallen (bijv. hyperglykemie, dyslipidemie)	Graad 2	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3	Tijdelijke dosisonderbreking. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
Trombocytopenie	Graad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met dezelfde dosis.
	Graad 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
Neutropenie	Graad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Aanpassing van de dosis is niet vereist.
	Graad 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met dezelfde dosis.
	Graad 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
Febriele neutropenie	Graad 3	Tijdelijke onderbreking van de toediening tot herstel tot Graad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) en geen koorts. Herstart Votubia met een dosis ongeveer 50% lager dan de voorheen toegediende dagelijkse dosis.
	Graad 4	Stop met Votubia.
¹ Gradering op basis van de <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0</i>		

Therapeutische “drugmonitoring”

Therapeutische drugmonitoring van de bloedconcentraties van everolimus, gebruikmakend van een gevalideerde test, is **noodzakelijk**. Dalconcentraties moeten ten minste 1 week na de initiële dosis geëvalueerd worden, na iedere dosismwijziging of wijziging van farmaceutische vorm, na de eventuele start of wijziging van gelijktijdig toe te dienen CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5) of na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh) (zie “Leverfunctiestoornissen” hieronder en rubriek 5.2). Dalconcentraties moeten 2 tot 4 weken na het starten of wijzigen van gelijktijdig toegediende CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.4 en 4.5) geëvalueerd worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen. Waar mogelijk moet dezelfde test en hetzelfde laboratorium voor therapeutische drugmonitoring gebruikt worden gedurende de hele behandeling.

Overschakelen tussen farmaceutische vormen

Votubia is beschikbaar in twee farmaceutische vormen: tabletten en dispergeerbare tabletten. Votubia tabletten en Votubia dispergeerbare tabletten mogen **niet** afwisselend gebruikt worden. De twee farmaceutische vormen mogen niet gecombineerd worden om de gewenste dosis te bereiken. De geschikte farmaceutische vorm voor de te behandelen indicatie moet worden gekozen en dezelfde vorm moet consistent worden gebruikt.

Bij het overschakelen van de ene naar de andere farmaceutische vorm moet de dosis aangepast worden naar de dichtstbijzijnde milligramsterke van de nieuwe farmaceutische vorm en moet de everolimus dalconcentratie ten minste 1 week later gecontroleerd worden (zie rubriek “Therapeutische drugmonitoring” hierboven).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Dosisaanpassing is niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Patiënten <18 jaar:

Votubia wordt niet aanbevolen voor patiënten <18 jaar met SEGA of refractaire epilepsieaanvallen en een leverfunctiestoornis.

Patiënten ≥18 jaar:

- Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A): 75% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B): 50% van de aanbevolen startdosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte)
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C): Votubia wordt alleen aanbevolen als het gewenste voordeel opweegt tegen het risico. In dit geval mag 25% van de dosis berekend op basis van BSA (afgerond tot de dichtstbijzijnde sterkte) niet worden overschreden.

Volbloed-dalconcentraties van everolimus dienen te worden beoordeeld ten minste 1 week na elke verandering in de leverstatus (Child-Pugh).

Pediatrische patiënten

De veiligheid, de werkzaamheid en het farmacokinetisch profiel van Votubia bij kinderen jonger dan 1 jaar met TSC die SEGA hebben zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

De veiligheid, de werkzaamheid en het farmacokinetisch profiel van Votubia bij kinderen jonger dan 2 jaar met TSC en refractaire epilepsieaanvallen zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

In klinische studies werd geen invloed van Votubia op de groei en puberteitsontwikkeling gevonden.

Wijze van toediening

Votubia moet eenmaal daags oraal worden toegediend, elke dag op hetzelfde tijdstip, consequent met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2).

Votubia dispergeerbare tabletten mogen alleen als een suspensie worden ingenomen en mogen niet in hun geheel doorgeslikt, gekauwd of fijn gemalen worden. De suspensie kan ofwel in een doseerspuit voor orale toediening ofwel in een klein glas bereid worden. Er moet op worden gelet dat de volledige dosis wordt ingenomen.

De suspensie moet onmiddellijk na de bereiding worden toegediend. Indien de suspensie niet is toegediend binnen 30 minuten na de bereiding wanneer een orale spuit gebruikt wordt of 60 minuten wanneer een klein glas gebruikt wordt, moet de suspensie worden weggegooid en moet een nieuwe suspensie bereid worden (zie rubriek 6.3). Alleen water mag gebruikt worden als vehiculum.

Voor bijkomende details over de bereiding, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere rapamycinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Niet-infectieuze pneumonitis

Niet-infectieuze pneumonitis is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder everolimus. Niet-infectieuze pneumonitis (waaronder interstitiële longziekte) is zeer vaak beschreven bij patiënten die everolimus nemen voor gevorderd niercelcarcinoom (zie rubriek 4.8). Sommige gevallen waren ernstig en in zeldzame gevallen is een fatale afloop waargenomen. De diagnose niet-infectieuze pneumonitis moet worden overwogen bij patiënten met niet-specifieke respiratoire klachten en symptomen zoals hypoxie, pleurale effusie, hoest of dyspneu, en bij wie infectieuze, neoplastische en andere niet-geneesmiddelgerelateerde oorzaken zijn uitgesloten door middel van daarvoor geschikt onderzoek. Opportunistische infecties zoals pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) moeten worden uitgesloten in de differentiële diagnose van niet-infectieuze pneumonitis (zie rubriek “Infecties” hieronder). Patiënten moeten worden geadviseerd nieuwe respiratoire symptomen of verergering ervan onmiddellijk te melden.

Patiënten bij wie zich radiologische veranderingen ontwikkelen die duiden op niet-infectieuze pneumonitis en die weinig of geen symptomen hebben, mogen de behandeling met Votubia voorzetten zonder dosisaanpassingen. Als de symptomen matig zijn, dient onderbreking van de behandeling te worden overwogen totdat verbetering van de symptomen optreedt. Het gebruik van corticosteroïden kan geïndiceerd zijn. Votubia mag opnieuw worden gestart met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend.

In gevallen waarin de symptomen van niet-infectieuze pneumonitis ernstig zijn, dient de behandeling met Votubia te worden gestaakt en kan het gebruik van corticosteroïden geïndiceerd zijn totdat de klinische symptomen verdwijnen. Votubia mag opnieuw opgestart worden met een dosis die ongeveer 50% lager is dan de dosis die voorheen werd toegediend, afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden.

Voor patiënten die corticosteroïden nodig hebben voor de behandeling van niet-infectieuze pneumonitis kan profylaxe voor pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) overwogen worden.

Infecties

Everolimus heeft immunosuppressieve eigenschappen en kan de patiënt vatbaar maken voor bacteriële, fungale, virale of protozoale infecties, inclusief infecties met opportunistische ziekteverwekkers (zie rubriek 4.8). Lokale en systemische infecties, waaronder pneumonie, andere bacteriële infecties, invasieve schimmelinfecties, zoals aspergillose, candidiasis of pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP) en virale infecties, zoals reactivatie van het hepatitis B-virus, zijn beschreven bij patiënten die everolimus gebruiken. Sommige van deze infecties waren ernstig (bijv. met sepsis (met inbegrip van septische shock), respiratoire of leverinsufficiëntie als gevolg) en soms fataal bij volwassen en pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8).

Artsen en patiënten dienen zich bewust te zijn van het verhoogde risico op infectie bij gebruik van Votubia. Reeds bestaande infecties dienen op een juiste manier behandeld te worden en dienen helemaal genezen te zijn voordat behandeling met Votubia mag worden gestart. Wees alert op infectieverschijnselen tijdens het gebruik van Votubia; stel onmiddellijk een geschikte behandeling in als een infectieuze oorzaak is vastgesteld en overweeg onderbreking of beëindiging van de behandeling met Votubia.

Als een diagnose van een invasieve systemische schimmelinfectie is gesteld, dient Votubia onmiddellijk en blijvend te worden gestaakt en dient de patiënt te worden behandeld met een geschikte antischimmelbehandeling.

Gevallen van pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP), sommige met fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die everolimus kregen. PJP/PCP kan geassocieerd zijn met het gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of andere immunosuppressieve stoffen. Profylaxe voor PJP/PCP moet worden overwogen wanneer gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of andere immunosuppressieve stoffen vereist zijn.

Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties die zich openbaarden in symptomen, waaronder onder andere anafylaxie, dyspneu, blozen, pijn op de borst of angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) zijn waargenomen met everolimus (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer (bijv. ramipril) worden behandeld, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (zie rubriek 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, waaronder mondzweren en orale mucositis, is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Votubia (zie rubriek 4.8). Stomatitis treedt meestal op tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Een studie met één behandelingsarm bij postmenopauzale borstkankerpatiënten die behandeld werden met Afinitor (everolimus) en exemestaan doet vermoeden dat een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroid, die als mondspoeling werd gebruikt tijdens de eerste 8 weken van de behandeling, de incidentie en ernst van stomatitis kan doen afnemen (zie rubriek 5.1). Het behandelen van stomatitis kan daarom profylactisch (bij volwassenen) en/of therapeutisch gebruik van lokale behandelingen omvatten, zoals een alcoholvrije orale oplossing met een corticosteroid als mondspoeling. Producten die alcohol, waterstofperoxide, jodium en tijnlderivaten bevatten, dienen echter te worden vermeden omdat deze de aandoening kunnen verergeren. Controle op en behandeling van een schimmelinfectie wordt aanbevolen, vooral bij patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen op basis van een steroid. Antischimmelmiddelen mogen niet worden gebruikt tenzij een schimmelinfectie is gediagnosticeerd (zie rubriek 4.5).

Bloedingen

Ernstige gevallen van bloedingen, waarvan sommige met een fatale afloop, werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met everolimus in het kader van oncologische aandoeningen. Er zijn geen ernstige gevallen van renale bloedingen gemeld in het kader van TSC.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met Votubia, in het bijzonder bij gelijktijdige behandeling met actieve stoffen die de trombocytenfunctie beïnvloeden of die het risico op bloedingen kunnen verhogen, evenals bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingstoornissen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten moeten alert zijn op verschijnselen en klachten van bloeden tijdens de behandelingsperiode, vooral als er een combinatie van risicofactoren voor bloedingen bestaat.

Gevalen van nierfalen

Gevalen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen), sommige met fatale afloop, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Vooral bij patiënten met bijkomende risicofactoren die de nierfunctie verder kunnen verslechteren, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Laboratoriumtesten en controles

Nierfunctie

Serumcreatininestijgingen, die doorgaans mild zijn, en proteïnurie zijn gemeld bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Controle van de nierfunctie, waaronder meting van bloed ureum-stikstof (BUN), urine-eiwit of serumcreatinine, wordt aanbevolen vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna op regelmatige tijdstippen.

Bloedglucose

Hyperglykemie is gemeld bij patiënten die Votubia gebruiken (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om de nuchtere serumglucose vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna regelmatig te controleren. Frequentere monitoring is aanbevolen wanneer Votubia wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen die hyperglykemie kunnen induceren. Indien mogelijk dient optimale glykemische controle te worden bereikt voordat een patiënt op Votubia wordt ingesteld.

Bloedlipiden

Dyslipidemie (met inbegrip van hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie) is gemeld bij patiënten die Votubia gebruiken. Monitoring van cholesterol en triglyceriden in het bloed voorafgaand aan het starten met een behandeling met Votubia en daarna op regelmatige tijdstippen, alsook behandeling met de juiste medische therapie is ook aanbevolen.

Hematologische parameters

Verlaagd hemoglobine en verlaagde aantallen lymfocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zijn gemeld bij patiënten behandeld met Votubia (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om het complete bloedbeeld vóór de start van de behandeling met Votubia en daarna regelmatig te controleren.

Interacties

Gelijktijdige toediening met remmers en inductoren van CYP3A4 en/of de multidrug efflux pomp P-glycoproteïne (PgP) dient te worden vermeden. Indien gelijktijdige toediening van een **matige** CYP3A4- en/of PgP-remmer of -inductor niet kan worden vermeden, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Controle van de dalconcentraties van everolimus en dosisaanpassingen van Votubia kunnen nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige behandeling met **sterke** CYP3A4-/PgP-remmers leidt tot drastisch verhoogde bloedconcentraties van everolimus (zie rubriek 4.5). Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om dosisaanbevelingen te doen in deze situatie. Daarom wordt gelijktijdige behandeling van Votubia en **sterke** remmers niet aanbevolen.

Men dient voorzichtig te zijn bij het gebruik van Votubia in combinatie met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index omwille van de kans op geneesmiddeleninteracties. Als Votubia wordt gebruikt met oraal toegediende CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (zoals pimozone, terfenadine, astemizol, cisapride, kinidine, ergotalkaloïdderivaten of carbamazepine), moet de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen zoals beschreven in de productinformatie van het oraal toegediende CYP3A4-substraat (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornissen

Votubia wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij patiënten:

- **≥18 jaar met SEGA of refractaire epilepsieaanvallen** en gelijktijdig een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C), tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico (zie rubrieken 4.2 en 5.2).
- **<18 met SEGA of refractaire epilepsieaanvallen** en gelijktijdig een leverfunctiestoornis (Child-Pugh A, B en C) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Vaccinaties

Het gebruik van levende vaccins dient tijdens de behandeling met Votubia te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Voor pediatrische patiënten die geen onmiddellijke behandeling nodig hebben, wordt het aangeraden om het aanbevolen kindervaccinatieschema met levende virusvaccins af te ronden voor de start van de therapie in overeenstemming met de lokale behandelingsrichtlijnen.

Complicaties bij wondgenezing

Verstoorde wondgenezing is een klasse-effect van rapamycinederivaten, waaronder Votubia. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Votubia in de perioperatieve periode.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Complicaties bij bestralingstherapie

Ernstige en hevige stralingsreacties (zoals bestralingsoesofagitis, bestralingspneumonitis en bestralingshuidletsel) waaronder fatale gevallen, zijn gemeld wanneer everolimus werd ingenomen tijdens of kort na bestralingstherapie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het versterken van radiotherapie-toxiciteit bij patiënten die everolimus gebruiken in nauwe temporele relatie met bestralingstherapie.

Bovendien is het radiatie-recallfenomeen (*radiation recall syndrome*, RSS) gemeld bij patiënten die everolimus gebruikten en in het verleden bestralingstherapie hadden ondergaan. In geval van RRS dient het onderbreken of stopzetten van de behandeling met everolimus te worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Everolimus is een CYP3A4-substraat en ook een substraat en matige remmer van PgP. Daarom kunnen de absorptie en daaropvolgende eliminatie van everolimus worden beïnvloed door producten die op CYP3A4 en/of PgP inwerken. Everolimus is *in vitro* een competitieve CYP3A4-remmer en een non-competitieve CYP2D6-remmer.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde remmers en inductoren van CYP3A4 en PgP zijn vermeld in onderstaande Tabel 3.

CYP3A4- en PgP-remmers die everolimusconcentraties verhogen

Stoffen die remmers zijn van CYP3A4 of PgP kunnen everolimus bloedconcentraties verhogen door verlaging van het metabolisme of de efflux van everolimus uit darmcellen.

CYP3A4- en PgP-inductoren die everolimusconcentraties verlagen

Stoffen die CYP3A4 of PgP induceren, kunnen everolimus bloedconcentraties verlagen door verhoging van het metabolisme of door de efflux van everolimus uit darmcellen.

Tabel 3 Effecten van andere actieve stoffen op everolimus

Actieve stof per interactie	Interactie – Verandering in everolimus AUC/C _{max} Geometrisch gemiddelde ratio (waargenomen bereik)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Sterke CYP3A4-/PgP-remmers		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-voudig (bereik 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-voudig (bereik 2,6-7,0)	Gelijktijdige behandeling van Votubia en sterke remmers wordt niet aanbevolen.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Niet onderzocht. Grote toename in everolimusconcentratie is te verwachten.	
Telitromycine, claritromycine		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Matige CYP3A4-/PgP-remmers		
Erytromycine	AUC ↑4,4-voudig (bereik 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-voudig (bereik 0,9-3,5)	Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdige toediening van matige CYP3A4- of PgP-remmers niet kan worden vermeden.
Imatinib	AUC ↑3,7-voudig C _{max} ↑2,2-voudig	Verminder de dagelijkse dosis met ongeveer 50% indien patiënten gelijktijdige toediening met een matige CYP3A4- of PgP-remmer nodig hebben. Verdere dosisverminderingen kunnen nodig zijn om bijwerkingen te beheersen (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Dalconcentraties van everolimus moeten ten minste 1 week na het toevoegen van een matige CYP3A4- of PgP-remmer bepaald worden. Als de matige remmer gestopt wordt, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 2 tot 3 dagen (gemiddelde eliminatietijd voor de meest gangbare matige remmers) vóórdat de dosis Votubia wordt teruggebracht naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De everolimus dalconcentratie moet ten minste 1 week later bepaald worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4)
Verapamil	AUC ↑3,5-voudig (bereik 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-voudig (bereik 1,3-3,8)	
Ciclosporine oraal	AUC ↑2,7-voudig (bereik 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-voudig (bereik 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-remmer)	AUC ↑2.5-voudig C _{max} ↑2.5-voudig	
Fluconazol	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Diltiazem		
Dronedarone	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Amprenavir, fosamprenavir	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten.	
Grapefruit-/pompelmoessap of ander voedsel dat CYP3A4/PgP beïnvloedt	Niet onderzocht. Toegenomen blootstelling te verwachten (effect varieert sterk).	Combinatie dient te worden vermeden.

Sterke en matige CYP3A4-inductoren		
Rifampicine	AUC ↓63% (bereik 0-80%) C _{max} ↓58% (bereik 10-70%)	Vermijd het gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-inductoren.
Dexamethason	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	SEGA-patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-inductoren krijgen, kunnen een hogere dosis Votubia nodig hebben om dezelfde blootstelling te bereiken als patiënten die geen sterke inductoren innemen. De dosering moet getitreerd worden om dalconcentraties te bereiken van 5 tot 15 ng/ml zoals hieronder beschreven. Patiënten met epilepsieaanvallen die bij aanvang van de behandeling met everolimus gelijktijdig krachtige CYP3A4-inductoren krijgen (bijv. enzyminducerende anti-epileptica carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) moeten een verhoogde startdosis krijgen om een dalconcentratie van 5 tot 15 ng/ml te bereiken (zie tabel 1). Voor patiënten die bij aanvang van de behandeling met everolimus niet gelijktijdig krachtige inductoren krijgen, kan een verhoogde Votubia-dosis nodig zijn bij gelijktijdige toediening. Als de concentratie lager is dan 5 ng/ml, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd in stappen van 1 tot 4 mg, waarbij de dalconcentratie en de verdraagbaarheid moeten worden gecontroleerd alvorens de dosis te verhogen. Bij toevoeging van een andere gelijktijdige krachtige CYP3A4-inductor hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het starten met de aanvullende inductor. Pas de dosis aan in stappen van 1 tot 4 mg als nodig om de doel-dalconcentratie te handhaven.
Anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne)	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	
Efavirenz, nevirapine	Niet onderzocht. Verlaging in blootstelling te verwachten.	

		Bij het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren hoeft de dosis niet altijd te worden aangepast. Beoordeel de everolimus-dalconcentratie 2 weken na het stoppen met een van meerdere krachtige CYP3A4-inductoren. Als alle krachtige inductoren gestopt worden, overweeg dan een wash-outperiode van ten minste 3 tot 5 dagen (redelijke termijn voor significante afname in enzyminductie), vóórdat de dosis Votubia teruggebracht wordt naar de dosis die gebruikt werd vóór de initiatie van de gelijktijdige toediening. De dalconcentraties van everolimus moeten 2 tot 4 weken later bepaald worden omdat er rekening moet worden gehouden met de natuurlijke degradatietijd van de geïnduceerde enzymen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).
Sint-janskruid (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Niet onderzocht. Grote verlaging in blootstelling te verwachten.	Preparaten die sint-janskruid bevatten, dienen niet te worden gebruikt tijdens behandeling met everolimus.

Stoffen waarvan de plasmaconcentratie kan worden veranderd door everolimus

Op basis van *in vitro* resultaten is het onwaarschijnlijk dat de systemische concentraties, die zijn verkregen na orale dagelijkse doses van 10 mg, zorgen voor remming van PgP, CYP3A4 en CYP2D6. Remming van CYP3A4 en PgP in het darmkanaal kan echter niet worden uitgesloten. Een interactiestudie bij gezonde proefpersonen heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van een orale dosis van midazolam, een gevoelige CYP3A-substraatprobe, met everolimus resulteerde in een toename van 25% van de midazolam C_{max} en een toename van 30% van de midazolam $AUC_{(0-inf)}$. Het effect is waarschijnlijk te wijten aan de remming van intestinale CYP3A4 door everolimus. Everolimus kan daardoor de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van gelijktijdig oraal toegediende CYP3A4-substraten. Er is echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan systemisch toegediende CYP3A4-substraten te verwachten (zie rubriek 4.4).

In EXIST-3 (studie CRAD001M2304) verhoogde everolimus de pre-doseringsconcentratie van de anti-epileptica carbamazepine, clobazam en de clobazammetabooliet N-desmethyloclobazam met ongeveer 10%. De verhoging van de pre-doseringsconcentratie van deze anti-epileptica is mogelijk niet klinisch significant, maar een dosisaanpassing voor anti-epileptica met een smalle therapeutische index, bijv. carbamazepine, kan worden overwogen. Everolimus had geen impact op de pre-doseringsconcentraties van anti-epileptica die een substraat zijn van CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamaat en zonisamide).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers

Patiënten die gelijktijdig met een ACE-remmer (bijv. ramipril) worden behandeld, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig ketogeen dieet

Het effect van een ketogeen dieet kan gemedieerd worden door mTOR inhibitie. Door het ontbreken van klinische gegevens kan de mogelijkheid van een bijkomend effect op de bijwerkingen niet worden uitgesloten wanneer everolimus wordt gegeven in combinatie met een ketogeen dieet.

Vaccinaties

De immuunrespons op vaccinaties kan worden beïnvloed en daarom kan vaccinatie minder werkzaam zijn tijdens de behandeling met Votubia. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden tijdens behandeling met Votubia. Voorbeelden van levende vaccins zijn: intranasale influenza, mazelen, bof, rode hond, orale polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gele koorts, waterpokken en TY21a tyfusvaccins.

Stralingsbehandeling

Versterking van de toxiciteit van de bestralingsbehandeling is gemeld bij patiënten die everolimus kregen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken (bijv. orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptie zonder oestrogenen, anticonceptiva op basis van progesteron, hysterectomie, afbinding van eileiders, volledige onthouding, barrièremethoden, intra-uteriene anticonceptie [IUD] en/of sterilisatie van de vrouw/man) terwijl ze everolimus krijgen en tot 8 weken na het beëindigen van de behandeling.

Mannelijke patiënten moet niet belet worden om kinderen te verwekken.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van everolimus bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductieve toxiciteitseffecten aangetoond, waaronder embryotoxiciteit en foetustoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Everolimus wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of everolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Bij ratten gaan everolimus en/of zijn metabolieten echter gemakkelijk over in de melk (zie rubriek 5.3). Vrouwen die everolimus gebruiken, dienen daarom geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en tot 2 weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Het potentieel van everolimus om onvruchtbaarheid te veroorzaken bij mannelijke en vrouwelijke patiënten is onbekend. Secundaire amenorroe en een geassocieerde onevenwichtige verdeling van luteïniserend hormoon (LH)/follikelstimulerend hormoon (FSH) werd echter waargenomen bij vrouwelijke patiënten (zie ook rubriek 5.3 voor preklinische waarnemingen bij het mannelijke en vrouwelijke voortplantingssysteem). Op basis van niet-klinische bevindingen, kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetast worden door een behandeling met everolimus (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Votubia heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines als zij vermoeidheid ervaren tijdens de behandeling met Votubia.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde pivotale fase III-studies, waaronder dubbelblinde en open-label behandelingsperiodes, en een niet-gerandomiseerde, open-label, eenarmige fase II-studie dragen bij aan het veiligheidsprofiel van Votubia (n=612, waaronder 409 patiënten < 18 jaar; mediane blootstellingsduur 36,8 maanden [bereik 0,5 tot 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie waarbij een aanvullende behandeling van lage en hoge everolimus-blootstelling (laag dalbereik [LT] van 3-7 ng/ml [n=117] en hoog dalbereik [HT] van 9-15 ng/ml [n=130]) werd vergeleken met placebo (n=119) bij patiënten met TSC en refractaire partiële epilepsieaanvallen die 1 tot 3 anti-epileptica gebruikten. De mediane duur van de dubbelblinde periode was 18 weken. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (361 patiënten die ten minste één dosis everolimus ingenomen hebben) was 30,4 maanden (bereik 0,5 tot 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=79) versus placebo (n=39) bij patiënten met TSC plus renale angiomyolipomen (n=113) of sporadische lymfangioleiomyomatose (LAM) plus renale angiomyolipomen (n=5). De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 48,1 weken (bereik 2 tot 115) voor patiënten die behandeld werden met Votubia en 45,0 weken (bereik 9 tot 115) voor de patiënten in de placebogroep. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (112 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 46,9 maanden (bereik 0,5 tot 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase III-studie met everolimus (n=78) versus placebo (n=39) bij patiënten met een TSC die SEGA hebben, ongeacht de leeftijd. De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 52,2 weken (bereik 24 tot 89) bij de patiënten die Votubia kregen, en 46,6 weken (bereik 14 tot 88) bij de patiënten die placebo kregen. De cumulatieve mediane blootstellingsduur aan Votubia (111 patiënten die ten minste 1 dosis everolimus namen) was 47,1 maanden (bereik 1,9 tot 58,3).
- CRAD001C2485: Dit was een prospectieve, open-label en eenarmige fase II-studie van everolimus bij patiënten met SEGA (n=28). De mediane duur van de blootstelling was 67,8 maanden (bereik 4,7 tot 83,2).

De ongewenste effecten die beschouwd worden geassocieerd te zijn met het gebruik van Votubia (bijwerkingen), gebaseerd op de evaluatie en medische beoordeling van alle gemelde ongewenste effecten uit bovengenoemde studies, worden hieronder beschreven.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 1/10$) van de gepoolde veiligheidsgegevens zijn (in afnemende volgorde): stomatitis, pyrexie, nasofaryngitis, diarree, infectie van de bovenste luchtwegen, braken, hoesten, rash, hoofdpijn, amenorroe, acne, pneumonie, urineweginfectie, sinusitis, onregelmatige menstruatie, faryngitis, verminderde eetlust, vermoeidheid, hypercholesterolemie en hypertensie.

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 (incidentie $\geq 1\%$) waren pneumonie, stomatitis, amenorroe, neutropenie, pyrexie, onregelmatige menstruatie, hypofosfatemie, diarree en cellulitis. De graden volgen CTCAE Versie 3.0 en 4.03.

Getabuleerde lijst van de bijwerkingen

Tabel 4 toont de incidentie van bijwerkingen gebaseerd op samengevoegde gegevens van patiënten die blootgesteld werden aan everolimus in de drie TSC-studies (waaronder zowel de dubbelblinde studies als de open-label vervolgstudie, waar van toepassing). Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanclassificatie. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen gemeld in TSC-studies

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, pneumonie ^a , urineweginfectie, sinusitis, faryngitis
Vaak	Middenoorontsteking, cellulitis, streptokokkenfaryngitis, virale gastro-enteritis, gingivitis
Soms	Herpes zoster, sepsis, virale bronchitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Anemie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Verminderde eetlust, hypercholesterolemie
Vaak	Hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperglykemie
Psychische stoornissen	
Vaak	Insomnia, agressie, prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Dysgeusie
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Lymfoedeem
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoesten
Vaak	Epistaxis, pneumonitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Stomatitis ^b , diarree, braken
Vaak	Constipatie, nausea, buikpijn, flatulentie, pijn in de mond, gastritis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Rash ^c , acne
Vaak	Droge huid, acneïforme dermatitis, pruritus, alopecia
Soms	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer vaak	Amenorroe ^d , onregelmatige menstruatie ^d
Vaak	Menorragie, ovariumcyste, vaginale hemorrhagie
Soms	Uitgestelde menstruatie ^d

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie, vermoeidheid
Onderzoeken	
Vaak	Verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd luteïniserend hormoon, gewichtstoename
Soms	Verhoogd follikelstimulerend hormoon in het bloed
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend ^e	Radiatie-recallfenomeen, versterking van de stralingsreactie
^a	Omvat pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP/PCP) Omvat (zeer vaak) stomatitis, mondzweren, aften,(vaak) zweren op de tong, zweren op de lippen en (soms) pijnlijk tandvlees, glossitis Omvat (zeer vaak) rash; (vaak) erythemateuze rash, erytheem en (soms) gegeneraliseerde rash, maculopapuleuze rash, maculaire rash. Frequentie gebaseerd op een aantal vrouwen tussen 10 en 55 jaar in de gepoolde gegevens terwijl ze werden behandeld Bijwerking vastgesteld in de postmarketingervaring
^b	
^c	
^d	
^e	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Everolimus werd in klinische studies geassocieerd met ernstige gevallen van hepatitis B reactivatie, waaronder gevallen met fatale afloop. Reactivatie van een infectie is een te verwachten reactie gedurende periodes van immunosuppressie.

Op grond van klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van nierfalen (waaronder acuut nierfalen), proteïnurie en verhoogd serumcreatinine. Opvolging van de nierfunctie wordt aangeraden (zie rubriek 4.4).

In klinische studies werd everolimus geassocieerd met gevallen van bloedingen. In zeldzame gevallen werd, bij behandeling van oncologische aandoeningen, een fatale afloop vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er werden geen ernstige gevallen van renale bloedingen gemeld in het kader van TSC.

In klinische studies en spontane postmarketingmeldingen werd everolimus geassocieerd met gevallen van pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonie (PJP, PCP), sommige met fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Aanvullende relevante bijwerkingen die werden waargenomen in oncologische klinische studies en in spontane postmarketingrapporten, waren hartfalen, longembolie, diepe veneuze trombose, verstoorde wondgenezing en hyperglykemie.

In klinische studies en bij spontane postmarketingmeldingen werd angio-oedeem gemeld met en zonder gelijktijdig gebruik van ACE-remmers (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

In de fase II-sleutelstudie waren 22 van de 28 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar en in de fase III-sleutelstudie waren 101 van de 117 SEGA-patiënten jonger dan 18 jaar. In de fase III-sleutelstudie bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen waren 299 van de 366 patiënten jonger dan 18 jaar. De algemene aard, de frequentie en de ernst van de waargenomen bijwerkingen waren bij kinderen en adolescenten over het algemeen in overeenstemming met deze waargenomen bij volwassenen, met uitzondering van infecties die met een hogere frequentie en grotere ernst gemeld werden bij kinderen jonger dan 6 jaar. Een totaal van 49 van de 137 patiënten (36%) jonger dan 6 jaar had Graad 3/4 infecties, in vergelijking met 53 van de 272 patiënten (19%) in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en 27 van de 203 patiënten (13%) van 18 jaar of ouder. In een groep van 409 patiënten jonger dan 18 jaar die everolimus kregen, werden twee fatale gevallen gemeld die te wijten waren aan een infectie.

Ouderen

In de oncologische veiligheidspooling was 37% van de patiënten behandeld met everolimus ≥ 65 jaar. Het aantal oncologische patiënten met een bijwerking die geleid heeft tot het stoppen met everolimus was groter bij patiënten ≥ 65 jaar (20% versus 13%). De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de behandeling waren pneumonitis (inclusief interstitiële longaandoeningen), vermoeidheid, dyspneu en stomatitis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden [via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Gemelde ervaringen met overdosering bij de mens zijn zeer beperkt. Enkelvoudige doses van maximaal 70 mg werden gegeven met aanvaardbare acute verdraagbaarheid bij volwassenen.

Het is noodzakelijk om de bloedspiegels van everolimus te controleren bij het vermoeden van een overdosering. Algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden geïnitieerd in alle gevallen van een overdosis. Everolimus wordt niet als voldoende dialyseerbaar beschouwd (minder dan 10% werd verwijderd binnen 6 uur hemodialyse).

Pediatrische patiënten

Een beperkt aantal pediatrische patiënten werd blootgesteld aan doses hoger dan 10 mg/m²/dag. Er werden geen verschijnselen van acute toxiciteit gemeld in deze gevallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische agentia, andere anti-neoplastische agentia, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE10

Werkingsmechanisme

Everolimus is een selectieve remmer van mTOR (“mammalian target of rapamycin”). mTOR is een belangrijk serine-threoninekinase, waarvan bekend is dat de activiteit wordt opgereguleerd in een aantal humane kankers. Everolimus bindt aan het intracellulaire eiwit FKBP-12, waarbij een complex gevormd wordt dat mTOR complex-1 (mTORC1) activiteit remt. Remming van de mTORC1 signaleringsroute interfereert met de translatie en synthese van eiwitten door het verlagen van de activiteit van S6 ribosomale proteïnekinase (S6K1) en eukaryotische elongatiefactor 4E-bindend eiwit (4EBP-1) dat eiwitten reguleert die betrokken zijn bij de celcyclus, angiogenese en glycolyse. Everolimus kan het vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)-gehalte verlagen. Bij patiënten met TSC verhoogt behandeling met everolimus VEGF-A-gehalten en verlaagt de VEGF-D-gehalten. Everolimus is een sterke remmer van de groei en proliferatie van tumorcellen, endotheelcellen, fibroblasten en bloedvatgeassocieerde gladde spiercellen en heeft *in vitro* en *in vivo* laten zien dat het glycolyse in solide tumoren verlaagt.

Twee primaire regulatoren van de mTORC1 signalering zijn de oncogene suppressoren tubereuze sclerose complex 1 & 2 (TSC1, TSC2). Verlies van ofwel TSC1 ofwel TSC2 leidt tot verhoogde rheb-GTP niveaus, een GTP-ase van de RAS-familie, die een activering van mTOR C1 bewerkstelligt. mTORC1 activering leidt tot een “downstream” signaaltransductie cascade van kinase, met inbegrip van de activering van de S6 kinasen. Bij het TSC-syndroom leiden inactiveringsmutaties in het TSC1- of TSC2-gen tot de vorming van hamartomen door het hele lichaam. Naast pathologische veranderingen in het hersenweefsel (zoals corticale tubers) die epilepsieaanvallen kunnen veroorzaken, is de mTOR-route ook betrokken bij de pathogenese van epilepsie in TSC. De mTOR reguleert de eiwitsynthese en meerdere ‘downstream’ celfuncties die van invloed kunnen zijn op het neuronale vermogen tot excitatie en de epileptogenese. Overactivering van mTOR resulteert in neuronale dysplasie, afwijkende axonogenese en vorming van dendriten, verhoogde exciterende synapsstromen, afgenomen myelinisatie en verstoring van de corticale laminaire structuur, wat afwijkingen in de neuronale ontwikkeling en functie veroorzaakt. Uit preklinische studies met modellen van mTOR-dysregulatie in de hersenen is gebleken dat een behandeling met een mTOR-remmer, zoals everolimus, de overleving kan verlengen, epilepsieaanvallen kan onderdrukken, de ontwikkeling van nieuwe epilepsieaanvallen en vroegtijdig overlijden kan voorkomen. Samengevat: everolimus is zeer actief in dit neuronale model van TSC met voordelen die blijkbaar kunnen worden toegeschreven aan de effecten op de mTORC1-remming. Het exacte werkingsmechanisme van de daling van epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC is echter niet volledig opgehelderd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Fase III-studie bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen

EXIST-3 (studie CRAD001M2304), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, driearmige fase III-studie met parallele groepen naar Votubia versus placebo als aanvullende behandeling werd uitgevoerd bij TSC-patiënten met refractaire partiële epilepsieaanvallen. In de studie werden partiële epilepsieaanvallen gedefinieerd als alle door een elektro-encefalogram (EEG) bevestigde sensorische epilepsieaanvallen of motorische epilepsieaanvallen waarin geen gegeneraliseerd begin werd aangetoond bij een eerder EEG. De patiënten werden voorafgaand aan opname in de studie behandeld met een gelijktijdige en stabiele dosis van 1 tot 3 anti-epileptica. De studie bestond uit drie fasen: een baseline-observatiefase van 8 weken; een dubbelblinde, placebogecontroleerde kernbehandelingsfase van 18 weken (bestaande uit titratie- en onderhoudsperioden), een verlengingsfase van ≥ 48 weken waarbij alle patiënten Votubia kregen en een post-verlengingsfase van ≤ 48 weken waarbij alle patiënten Votubia kregen.

Bij deze studie werden twee verschillende primaire eindpunten onafhankelijk getest: 1) het responspercentage, gedefinieerd als een afname van de frequentie van partiële epilepsieaanvallen van ten minste 50% ten opzichte van baseline tijdens de onderhoudsperiode van de kernfase; en 2) het percentage afname van de frequentie van partiële epilepsieaanvallen ten opzichte van baseline tijdens de onderhoudsperiode van de kernfase.

De secundaire eindpunten waren het uitblijven van epilepsieaanvallen, het deel van de patiënten met een afname van de aanvalsfrequentie van $\geq 25\%$ ten opzichte van baseline, verdeling van de afname van de aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline ($\leq -25\%$, $> -25\%$ tot $< 25\%$; $\geq 25\%$ tot $< 50\%$; $\geq 50\%$ tot $< 75\%$; $\geq 75\%$ tot $< 100\%$; 100%), langetermijnevaluatie van de aanvalsfrequentie en de totale kwaliteit van leven.

Er werden in totaal 366 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1,09:1 naar Votubia (n=117) laag dalbereik (LT) (3 tot 7 ng/ml), Votubia (n=130) hoog dalbereik (HT) (9 tot 15 ng/ml) of placebo (n=119). De mediane leeftijd voor de totale populatie was 10,1 jaar (bereik: 2,2-56,3; 28,4% < 6 jaar, 30,9% 6 tot < 12 jaar, 22,4% 12 tot < 18 jaar en 18,3% > 18 jaar). De mediane duur van de behandeling voor alle drie armen was 18 weken in de kernfase en 90 weken (21 maanden) als het gaat om zowel de kernfase als de verlengingsfase.

Bij baseline had 19,4% van de patiënten last van focale epilepsieaanvallen met behoud van bewustzijn (sensorisch eerder bevestigd via EEG of motorisch), 45,1% had focale epilepsieaanvallen met verminderd bewustzijn (voornamelijk niet-motorisch), 69,1% had focale motorische epilepsieaanvallen (d.w.z. focale motorische epilepsieaanvallen met verminderd bewustzijn en/of secundaire gegeneraliseerde epilepsieaanvallen) en 1,6% had gegeneraliseerde epilepsieaanvallen (eerder bevestigd middels EEG). De mediane baseline-aanvalsfrequenties over alle behandelingsarmen waren 35, 38 en 42 epilepsieaanvallen per 28 dagen voor respectievelijk de Votubia LT-, Votubia HT- en placebogroep. De meerderheid van de patiënten (67%) faalde op 5 of meer anti-epileptica voorafgaand aan de studie en 41,0% en 47,8% van de patiënten gebruikten respectievelijk 2 en ≥ 3 anti-epileptica tijdens de studie. Uit de baselinegegevens blijkt een lichte tot matige mentale retardatie bij patiënten in de leeftijd van 6-18 jaar (scores van 60-70 op de *Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization Domain*-scores).

De werkzaamheidsresultaten van het primaire eindpunt worden samengevat in Tabel 5.

Tabel 5 **EXIST-3 – Responspercentage aanvalsfrequentie (primaire eindpunt)**

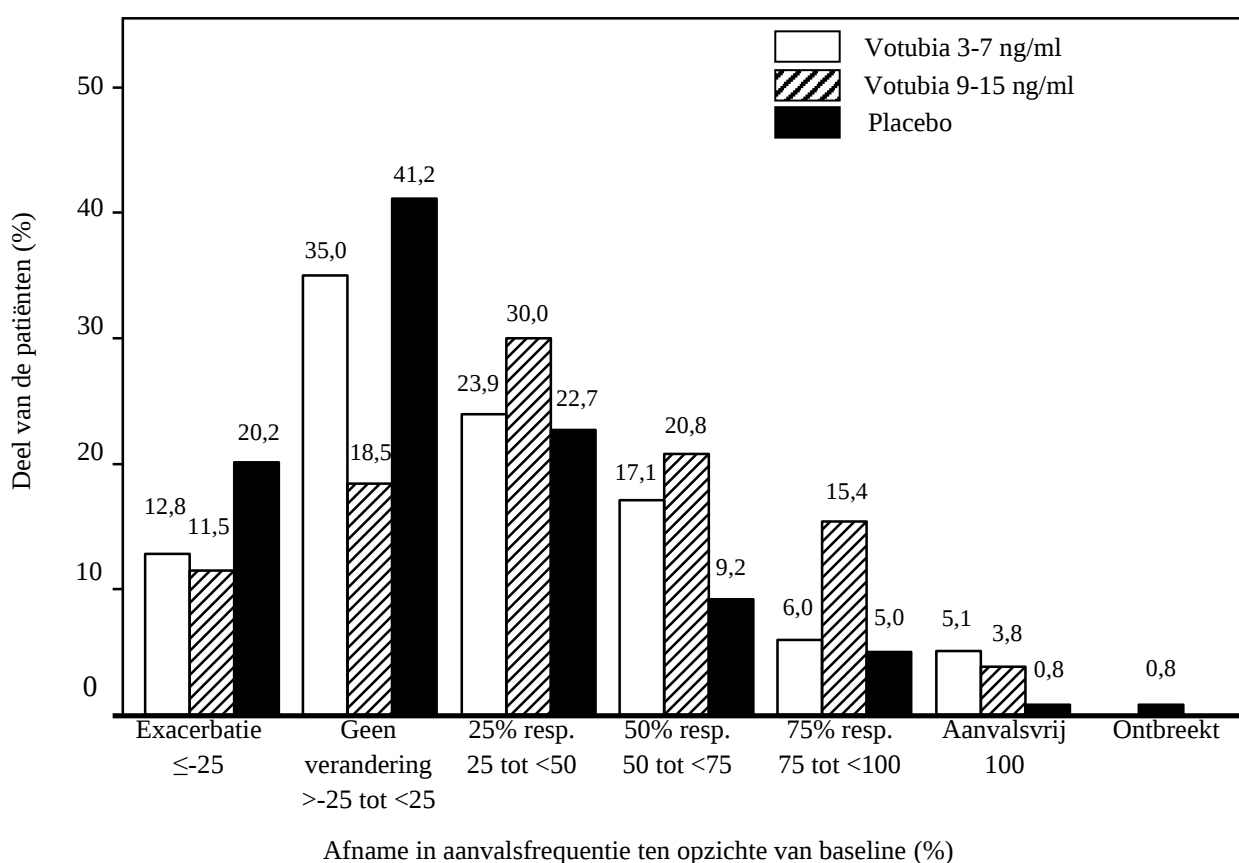
Statistisch	Votubia		Placebo
	LT-doel van 3-7 ng/ml N=117	HT-doel van 9-15 ng/ml N=130	N=119
Responders – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Responspercentage 95% BI ^a	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Odds ratio (versus placebo)^b	2,21	3,93	
95% BI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-waarde (versus placebo) ^c	0,008	< 0,001	
Statistisch significant volgens Bonferroni-Holm procedure ^d	Ja	Ja	
Niet-responders – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)
^a Exacte 95% BI verkregen met Clopper-Pearson methode			
^b Odds ratio en de bijbehorende 95% BI verkregen met logistische regressie, gestratificeerd op leeftijds-subgroep. Odds ratio > 1 is ten gunste van de everolimus-arm.			
^c p-waarden berekend op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel-test, gestratificeerd op leeftijd-subgroep			
^d Groepsgewijs foutpercentage (FWER) van 2,5% eenzijdig			

Er werden consistente resultaten gevonden bij de ondersteunende analyse van het mediane percentage afname van de aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline (ander primair eindpunt): 29,3% (95% BI: 18,8; 41,9) in de Votubia LT-arm, 39,6% (95% BI: 35,0; 48,7) in de Votubia HT-arm en 14,9% (95% BI: 0,1; 21,7) in de placebo-arm. De p-waarden van de superioriteit versus placebo bedroegen 0,003 (LT) en <0,001 (HT).

Het percentage aanvalsvrij (het aandeel van patiënten dat aanvalsvrij werd gedurende de onderhoudsperiode van de kernfase) was 5,1% (95% BI: 1,9; 10,8) en 3,8% (95% BI: 1,3; 8,7) in respectievelijk de Votubia LT- en HT-arm versus 0,8% (95% BI: 0,0; 4,6) van de patiënten in de placebo-arm.

Er werden hogere percentages responders gezien voor alle responscategorieën in de Votubia LT- en HT armen vergeleken met placebo (afbeelding 1). Daarnaast hadden bijna tweemaal zo veel patiënten in de placebo-arm last van een exacerbatie van epilepsieaanvallen vergeleken met de Votubia LT- en HT-armen.

Afbeelding 1 **EXIST-3 – Verdeling van de afname van aanvalsfrequentie ten opzichte van baseline**



Er werd een homogeen en consistent everolimus-effect waargenomen over alle subgroepen die werden geëvalueerd voor de primaire werkzaamheidseindpunten op basis van: leeftijdscategorieën (tabel 6), geslacht, ras en etniciteit, aanvalstypes, aanvalsfrequentie bij baseline, aantal en naam gelijktijdig gebruikte anti-epileptica en TSC-kenmerken (angiomyolipoom, SEGA, corticale-tuberstatus). Het effect van everolimus op infantiele/epileptische spasmen of op epilepsieaanvallen geassocieerd met het Lennox-Gastaut-syndroom is niet onderzocht en is niet vastgesteld voor gegeneraliseerde epilepsieaanvallen en proefpersonen zonder corticale tubers.

Tabel 6 **EXIST-3 – Responspercentage aanvalsfrequentie per leeftijdscategorie**

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

^a Exact 95% BI verkregen met Clopper-Pearson methode

^b Geen werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij oudere patiënten

Op het einde van de kernfase werd de totale levenskwaliteit ('*quality of life*') bij patiënten in de leeftijd van 2 tot <11 jaar (gemeten als de gemiddelde wijziging ten opzichte van baseline voor totale Quality Of Life score [totale score] in de '*Childhood Epilepsy Questionnaire* [QOLCE]') zowel in elke Votubia-behandelingsarm als in de placebo-arm behouden.

Een vermindering van de frequentie van aanvallen werd in stand gehouden gedurende een evaluatieperiode van ongeveer 2 jaar. Op basis van een sensitiviteitsanalyse rekening houdend met patiënten die vroegtijdig gestopt zijn met everolimus als niet-responders, werd respectievelijk een respons rate van 38,4% (95% BI: 33,4; 43,7) en 44,4% (95% BI: 38,2; 50,7) waargenomen na 1 en 2 jaar blootstelling aan everolimus.

Fase III-studie bij SEGA-patiënten

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde fase III-studie met Votubia werd uitgevoerd bij patiënten met SEGA, ongeacht de leeftijd. De patiënten werden in een 2:1-verhouding gerandomiseerd naar Votubia of een overeenstemmende placebo. Aanwezigheid van minstens één SEGA-laesie met een langste diameter van $\geq 1,0$ cm bij meting met MRI (op basis van lokale radiologische beoordeling) was vereist voor inclusie. Bovendien waren serieel radiologisch bewijs van groei van SEGA, aanwezigheid van een nieuwe SEGA-laesie met een langste diameter van $\geq 1,0$ cm of optreden of verergering van hydrocefalie vereist voor inclusie in de studie.

Het primaire eindpunt van werkzaamheid was de mate van respons van SEGA bij evaluatie door een onafhankelijke, centrale radioloog. De analyse werd gestratificeerd volgens het gebruik van enzyminducerende anti-epileptica bij randomisatie (ja/nee).

Belangrijke secundaire eindpunten in hiërarchische volgorde waren de absolute verandering van de totale frequentie van epilepsieaanvallen op een 24-uurs EEG vanaf het begin van de studie tot week 24, de tijd tot progressie van SEGA en de mate van respons van de huidlaesies.

In totaal werden 117 patiënten gerandomiseerd, 78 naar Votubia en 39 naar placebo. De twee behandelingsgroepen waren evenwichtig qua demografische en initiële ziektekenmerken en geschiedenis van voorgaande anti-SEGA behandelingen. In de totale populatie was 57,3% mannelijk en 93,2% van het Kaukasische ras. De mediane leeftijd voor de totale populatie was 9,5 jaar (leeftijdsspreiding voor de Votubia-arm: 1,0 tot 23,9; leeftijdsspreiding voor de placebo-arm: 0,8 tot 26,6), 69,2% van de patiënten was 3 tot <18 jaar oud en 17,1% was < 3 jaar bij inclusie.

Van de deelnemende patiënten had 79,5% bilaterale SEGA's, 42,7% had ≥ 2 SEGA-doellaesies, 25,6% had een lagere groei, 9,4% had bewijs van diepe parenchymale invasie, 6,8% had radiologisch bewijs van hydrocefalus en 6,8% had eerder een SEGA-gerelateerde operatie ondergaan. 94,0% had huidlaesies bij de start van de studie en 37,6% had renale angiomyolipoomlaesies (minstens één angiomyolipoom met een langste diameter van ≥ 1 cm).

De mediane duur van de geblindeerde studiebehandeling was 9,6 maanden (spreiding 5,5 tot 18,1) bij de patiënten die Votubia kregen en 8,3 maanden (spreiding 3,2 tot 18,3) bij de patiënten die placebo kregen.

De resultaten toonden aan dat Votubia superieur was ten opzichte van placebo voor het primaire eindpunt van beste totale SEGA-respons ($p < 0,0001$). Het responspercentage was 34,6% (95% BI: 24,2 - 46,2) in de Votubiagroep vergeleken met 0% (95% BI: 0,0 - 9,0) in de placebogroep (Tabel 7). Bovendien hadden alle 8 patiënten in de Votubiagroep die bij de start van de studie radiologisch bewijs van hydrocefalus vertoonden een afname in het ventrikelvolume.

Patiënten die aanvankelijk werden behandeld met placebo kregen de mogelijkheid om over te schakelen op everolimus wanneer progressie van SEGA optrad en zodra duidelijk werd dat behandeling met everolimus superieur was aan behandeling met placebo. Alle patiënten die ten minste één dosis everolimus hadden ontvangen, werden gevolgd tot stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel of tot voltooiing van de studie. In de uiteindelijke analyse was de mediane duur van de blootstelling onder al deze patiënten 204,9 weken (bereik: 8,1 tot 253,7). Het beste totale SEGA-responspercentage was in de uiteindelijke analyse gestegen tot 57,7% (95% BI: 47,9; 67,0).

Gedurende het gehele verloop van de studie was bij geen enkele patiënt een chirurgische ingreep vanwege SEGA noodzakelijk.

Tabel 7 **EXIST-1 - SEGA-respons**

	Primaire analyse ³			Uiteindelijke analyse ⁴
	Votubia n=78	Placebo n=39	p-waarde	Votubia n=111
SEGA-responspercentage ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% BI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Beste totale SEGA-respons (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabiele ziekte	62,8	92,3		39,6
Progressie	0	7,7		0
Niet te evalueren	2,6	0		2,7

¹ Volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling.

² Een SEGA-respons werd bevestigd met een herhaalde scan. Een respons werd gedefinieerd als een daling $\geq 50\%$ van de som van SEGA-volume ten opzichte van de beginwaarde, plus geen eenduidige verergering van non-target SEGA-laesies, plus afwezigheid van nieuwe SEGA met een langste diameter van ≥ 1 cm, plus geen nieuwe of verergering van hydrocefalus.

³ Primaire analyse voor dubbelblinde fase

⁴ In de uiteindelijke analyse werden patiënten opgenomen die overschakelden vanuit de placebogroep; de mediane duur van blootstelling aan everolimus bedroeg 204,9 weken

In alle geëvalueerde subgroepen werden consistente therapeutische effecten waargenomen (d.w.z. gebruik van enzyminducerende anti-epileptica versus niet-gebruik van enzyminducerende anti-epileptica, geslacht en leeftijd) in de primaire analyse.

Tijdens de dubbelblinde fase was een afname van SEGA-volume duidelijk binnen 12 weken behandeling met Votubia: 29,7% (22/74) van de patiënten vertoonde een afname van het volume met $\geq 50\%$ en 73,0% (54/74) vertoonde een afname van het volume met $\geq 30\%$. Een aanhoudende afname was duidelijk na 24 weken, 41,9% (31/74) van de patiënten vertoonde een afname van het SEGA-volume met $\geq 50\%$ en 78,4% (58/74) van de patiënten vertoonde een afname van $\geq 30\%$.

In de studiepopulatie die werd behandeld met everolimus (n=111), inclusief patiënten die overschakelden vanuit de placebogroep, bleef de tumorrespons die al na 12 weken behandeling met everolimus optrad, op latere tijdstippen aanhouden. Het deel van de patiënten dat ten minste 50% afname in SEGA-volume vertoonde, bedroeg in week 96 en 192 na het starten van de behandeling met everolimus respectievelijk 45,9% (45/98) en 62,1% (41/66). Evenzo bedroeg het deel van de patiënten dat ten minste 30% afname in SEGA-volume vertoonde in week 96 en 192 na het starten van de behandeling met everolimus respectievelijk 71,4% (70/98) en 77,3% (51/66).

Een analyse van het eerste belangrijke secundaire eindpunt, een verandering van de epilepsiefrequentie, was niet overtuigend; hoewel positieve resultaten werden waargenomen wat de twee andere secundaire eindpunten betreft (tijd tot progressie van SEGA en responspercentage van de huidlaesies), was het verschil formeel niet statistisch significant.

De mediane tijd tot progressie van SEGA volgens de centrale radiologische beoordeling werd in beide behandelingsgroepen niet bereikt. Progressies werden alleen waargenomen in de placebogroep (15,4%; $p=0,0002$). Geschatte progressievrije percentages na 6 maanden waren 100% in de Votubiagroep en 85,7% in de placebogroep. De langetermijn-follow-up van patiënten die waren gerandomiseerd naar everolimus en patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo en daarna overschakelden op everolimus, vertoonde duurzame responses.

Op het moment van de primaire analyse gaf Votubia een klinisch betekenisvolle verbetering in de respons van huidlaesies ($p=0,0004$): het responspercentage was 41,7% (95% BI: 30,2 - 53,9) in de Votubiagroep en 10,5% (95% BI: 2,9 - 24,8) in de placebogroep. In de uiteindelijke analyse was het responspercentage voor huidlaesies gestegen tot 58,1% (95% BI: 48,1; 67,7).

Fase II-studie bij patiënten met SEGA

Een prospectieve, open-label, fase II-studie (studie CRAD001C2485) met één behandelingsarm werd uitgevoerd om de veiligheid en de werkzaamheid van Votubia na te gaan bij patiënten met SEGA. Radiologisch bewijs van opeenvolgende SEGA-groei was een inclusie criterium voor deelname aan de studie.

De verandering van het SEGA-volume gedurende de primaire behandeling van 6 maanden, volgens onafhankelijke centrale radiologische beoordeling, was het primaire eindpunt voor werkzaamheid. Na de primaire behandelingsfase konden patiënten worden opgenomen in een extensiefase waarbij het SEGA-volume elke 6 maanden werd beoordeeld.

In totaal kregen 28 patiënten een behandeling met Votubia; de mediane leeftijd was 11 jaar (spreiding 3 tot 34), 61% mannelijk, 86% Indo-Europees. Dertien patiënten (46%) hadden een secundaire, kleinere SEGA, waarvan 12 in de contralaterale ventrikel.

Het primaire SEGA-volume was gereduceerd na 6 maanden in vergelijking met baseline ($p<0,001$ [zie Tabel 8]). Geen van de patiënten ontwikkelde nieuwe SEGA-laesies, verslechterende hydrocefalie of verhoogde intracraniale druk en bij geen enkele patiënt was chirurgische resectie of een andere therapie vereist voor SEGA.

Tabel 8 Verandering van het primaire SEGA-volume in de tijd

SEGA volume (cm ³)	Onafhankelijke centrale beoordeling						
	Baseline n=28	Maand 6 n=27	Maand 12 n=26	Maand 24 n=24	Maand 36 n=23	Maand 48 n=24	Maand 60 n=23
Primair tumorvolume							
Gemiddelde (standaard- af wijking)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Mediaan	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Spreiding	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Reductie t.o.v. baseline							
Gemiddelde (standaard- af wijking)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediaan		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Spreiding		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Percentage reductie t.o.v. baseline, 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)
Geen wijziging		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Toename		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

De betrouwbaarheid en consistentie van de primaire analyse werd ondersteund door de:

- verandering van het primaire SEGA-volume volgens de beoordeling door de lokale onderzoeker ($p < 0,001$), met 75,0% en 39,3% van de patiënten die een vermindering toonden van respectievelijk $\geq 30\%$ en $\geq 50\%$
- verandering van het totale SEGA-volume volgens de onafhankelijke centrale beoordeling ($p < 0,001$) of de beoordeling door de lokale onderzoeker ($p < 0,001$).

Eén patiënt voldeed aan het vooraf bepaalde criterium voor het slagen van de behandeling ($> 75\%$ vermindering van het SEGA-volume). De studietherapie werd tijdelijk onderbroken, maar SEGA-recidief was duidelijk bij de volgende evaluatie na 4,5 maanden, waarna de behandeling opnieuw werd gestart.

Langetermijnfollow-up tot een mediane duur van 67,8 maanden (spreiding: 4,7 tot 83,2) toonde een aanhoudende werkzaamheid.

Overige studies

Stomatitis is de bijwerking die het vaakst is gemeld bij patiënten die behandeld zijn met Votubia (zie rubrieken 4.4 en 4.8). In een postmarketingstudie met één behandelingsarm bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker (n=92) werd een lokale behandeling van een alcoholvrije orale oplossing met dexamethason 0,5 mg/5 ml toegediend. De mondspoeling (4 keer per dag gedurende de eerste 8 weken van de behandeling) werd toegediend aan patiënten vanaf de start van de behandeling met Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) en exemestaan (25 mg/dag) om de incidentie en de ernst van stomatitis te verminderen. De incidentie van stomatitis van Graad 2 of hoger na 8 weken was 2,4% (n=2/85 beoordeelde patiënten) wat lager is dan gemeld in het verleden. De incidentie van Graad 1 stomatitis was 18,8% (n=16/85) en er werden geen gevallen van Graad 3 of 4 stomatitis gemeld. Het algehele veiligheidsprofiel in deze studie was consistent met het profiel van everolimus dat is vastgesteld bij oncologie- en TSC-toepassingen, met uitzondering van een licht verhoogde frequentie van orale candidiasis, dat gemeld werd bij 2,2% (n=2/92) van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votubia in alle subgroepen van pediatrische patiënten met angiomylipoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De vergunninghouder heeft het pediatrisch implementatieplan voor Votubia voor refractaire epilepsieaanvallen afgerond. Deze samenvatting van de productkenmerken werd aangepast met de resultaten van de studies met Votubia in de pediatrische populatie (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij patiënten met gevorderde solide tumoren, worden everolimus piekconcentraties ($C_{\max}$) bereikt op een mediane tijd van 1 uur na dagelijkse toediening van 5 en 10 mg everolimus in nuchtere toestand of met een kleine vetvrije versnapering. $C_{\max}$ is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. Everolimus is een substraat van Pgp en een matige Pgp-remmer.

Voedseleffecten

Bij gezonde personen verminderden vetrijke maaltijden de systemische blootstelling aan Votubia 10 mg tabletten (zoals gemeten door de AUC) met 22% en de piekbloedconcentratie $C_{\max}$ met 54%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 32% en de $C_{\max}$ met 42%.

Bij gezonde personen die een enkelvoudige dosis van 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergeerbare tabletten in suspensie namen, verminderden vetrijke maaltijden de AUC met 11,7% en de piekbloedconcentratie $C_{\max}$ met 59,8%. Vetarme maaltijden verminderden de AUC met 29,5% en de $C_{\max}$ met 50,2%.

Voedsel had echter geen duidelijk effect op het concentratie-tijdsprofiel in de postabsorptiefase 24 uur na de dosis van één van beide doseervormen.

Relatieve biologische beschikbaarheid/bio-equivalentie

In een relatieve biologische beschikbaarheidsstudie was de $AUC_{0-\infty}$ van 5 x 1 mg everolimus tabletten toegediend als een suspensie in water equivalent aan 5 x 1 mg everolimus tabletten toegediend als intacte tabletten en $C_{\max}$ van 5 x 1 mg everolimus tabletten in suspensie was 72% van 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten.

In een bio-equivalentiestudie was de $AUC_{0-\infty}$ van de 5 mg dispergeerbare tablet toegediend als een suspensie in water equivalent aan 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten en $C_{\max}$ van de 5 mg dispergeerbare tablet in suspensie was 64% van 5 x 1 mg intacte everolimus tabletten.

Distributie

De bloed/plasma-ratio van everolimus, die concentratieafhankelijk is over het bereik van 5 tot 5.000 ng/ml, bedraagt 17% tot 73%. Ongeveer 20% van de everolimusconcentratie in volbloed is alleen te vinden in het plasma van patiënten met kanker die Votubia 10 mg/dag kregen. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 74% bij zowel gezonde personen als bij patiënten met matige leverfunctiestoornissen. In patiënten met gevorderde solide tumoren, bedroeg de V_d 191 l voor het schijnbare centrale compartiment en 517 l voor het schijnbare perifere compartiment.

Niet-klinische studies bij ratten wijzen erop dat:

- er een snelle opname is van everolimus in de hersenen gevolgd door een trage uitvloeiing
- de radioactieve metabolieten van [3H]everolimus de bloed-hersensbarrière niet significant passeren
- er een dosisafhankelijke hersenpenetratie is van everolimus, wat overeenstemt met de hypothese van verzadiging van een effluxpomp aanwezig in de capillaire endotheelcellen in de hersenen
- de gelijktijdige toediening van de PgP-remmer cyclosporine de blootstelling aan everolimus in de hersencortex verhoogt, wat overeenstemt met de remming van PgP ter hoogte van de bloed-hersensbarrière.

Er zijn geen klinische gegevens over de distributie van everolimus in de menselijke hersenen.

Niet-klinische studies bij ratten toonden de distributie in de hersenen aan na zowel intraveneuze als orale toediening.

Biotransformatie

Everolimus is een CYP3A4- en PgP-substraat. Na orale toediening is everolimus de belangrijkste component die in menselijk bloed circuleert. Zes hoofdmetabolieten van everolimus zijn waargenomen in menselijk bloed, waaronder drie monohydroxylmetabolieten, twee hydrolyseproducten met geopende ring, en een fosfatidylcholine-conjugaat van everolimus. Deze metabolieten waren ook geïdentificeerd in diersoorten die gebruikt waren in toxiciteitsonderzoeken, en hadden ongeveer 100 keer minder activiteit dan everolimus. Daarom wordt verondersteld dat everolimus de grootste bijdrage levert aan de algehele farmacologische activiteit.

Eliminatie

Gemiddelde CL/F van everolimus na 10 mg dagelijkse dosis bij patiënten met gevorderde solide tumoren was 24,5 l/uur. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van everolimus is ongeveer 30 uur.

Er is geen specifiek excretie-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met kanker; echter, er zijn gegevens beschikbaar uit onderzoek bij transplantatiepatiënten. Na toediening van een enkelvoudige dosis van radioactief-gemerkte everolimus in combinatie met ciclosporine, werd 80% van de radioactiviteit teruggevonden in de feces, terwijl 5% werd uitgescheiden in de urine. Het ongewijzigde geneesmiddel werd niet gevonden in urine of feces.

‘Steady-state’ farmacokinetiek

Na toediening van everolimus bij patiënten met gevorderde solide tumoren, was de ‘steady-state’ $AUC_{0-\tau}$ dosisproportioneel over het bereik van een 5 tot 10 mg dagelijkse dosis. ‘Steady-state’ werd bereikt binnen 2 weken. De C_{max} is dosisproportioneel tussen 5 en 10 mg. De t_{max} trad 1 tot 2 uur na de toediening op. Er was een significante correlatie tussen $AUC_{0-\tau}$ en dalconcentraties vóór de dosis op ‘steady-state’.

Speciale patiëntgroepen

Leverfunctiestoornissen

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van Votubia werden onderzocht in twee orale dosisstudies van Votubia tabletten bij 8 en 34 volwassen personen met een leverfunctiestoornis in vergelijking met personen met een normale leverfunctie.

In de eerste studie was de gemiddelde AUC van everolimus bij 8 personen met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) twee keer zo hoog als bij 8 personen met een normale leverfunctie.

In de tweede studie bij 34 personen met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in vergelijking met normale personen, was er een 1,6-voudige, een 3,3-voudige en een 3,6-voudige toename van de blootstelling (i.e. AUC_{0-inf}) bij personen met respectievelijk een lichte (Child-Pugh A), matige (Child-Pugh B) en ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis.

Simulaties van de farmacokinetiek van meervoudige doses ondersteunen de dosisaanbevelingen bij personen met een leverfunctiestoornis op basis van hun Child-Pugh status.

Op basis van de resultaten van deze twee studies is dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornissen

In een populatiefarmacokinetische analyse van 170 patiënten met gevorderde solide tumoren, is er geen significante invloed van creatinineklaring (25-178 ml/min) op CL/F van everolimus waargenomen. Posttransplantatie nierfunctiestoornissen (bereik van creatinineklaring 11-107 ml/min) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van everolimus bij transplantatiepatiënten.

Pediatrische patiënten

Bij patiënten met SEGA was de everolimus C_{min} ongeveer dosisproportioneel binnen het dosisbereik van 1,35 mg/m² tot 14,4 mg/m².

Bij patiënten met SEGA waren de geometrisch gemiddelde C_{min} -waarden, genormaliseerd naar een mg/m² dosis, respectievelijk 54% en 40% lager bij patiënten in de leeftijd <10 jaar en 10-18 jaar dan die werden waargenomen bij volwassenen (leeftijd >18 jaar), wat erop wijst dat de everolimusklaring hoger was bij jongere patiënten. Beperkte gegevens bij patiënten <3 jaar oud (n=13) wijzen erop dat BSA-genormaliseerde klaring ongeveer tweemaal hoger is bij patiënten met een klein lichaamsoppervlak (BSA van 0,556 m²) dan bij volwassenen. Daarom wordt er aangenomen dat steady-state eerder bereikt kan worden bij patiënten <3 jaar oud (zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen).

De farmacokinetiek van everolimus bij patiënten jonger dan 1 jaar is niet onderzocht. Er zijn echter gegevens bekend dat de CYP3A4-activiteit verlaagd is bij de geboorte en toeneemt gedurende het eerste levensjaar, wat invloed zou kunnen hebben op de klaring in deze patiëntenpopulatie.

Een populatiefarmacokinetische analyse van 111 patiënten met SEGA met een leeftijd variërend van 1,0 tot 27,4 jaar (inclusief 18 patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met een BSA van 0,42 m² tot 0,74 m²) toonde aan dat de BSA-genormaliseerde klaring in het algemeen hoger is bij jongere patiënten. Modelsimulaties van populatiefarmacokinetiek toonden aan dat een aanvangsdosis van 7 mg/m² nodig zou zijn om een C_{min} te behalen binnen het 5 tot 15 ng/ml gebied bij patiënten jonger dan 3 jaar. Een hogere aanvangsdosis van 7 mg/m² wordt daarom aanbevolen voor patiënten met een leeftijd van 1 jaar tot minder dan 3 jaar met SEGA (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen die Votubia dispergeerbare tabletten krijgen, werd bij jongere patiënten een trend gezien naar een lagere C_{min} genormaliseerd naar dosis (als mg/m²). De mediane C_{min} genormaliseerd naar mg/m² dosis was lager voor de jongere leeftijdsgroepen, hetgeen erop duidt dat de everolimusklaring (genormaliseerd naar lichaamsoppervlak) hoger was bij jongere patiënten.

Bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen werden concentraties van Votubia onderzocht bij 9 patiënten in de leeftijd tussen 1 en 2 jaar. Doses van 6 mg/m² (absoluut dosesbereik 1-5 mg) werden toegediend en resulteerden in minimale concentraties tussen 2 en 10 ng/ml (mediaan 5 ng/ml; totaal van >50 metingen). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij patiënten met TSC-aanvallen jonger dan 1 jaar.

Ouderen

In een evaluatie naar de populatie farmacokinetiek bij patiënten met kanker, is er geen significante invloed van de leeftijd (27-85 jaar) op de orale klaring van everolimus waargenomen.

Etniciteit

Orale klaring (CL/F) is vergelijkbaar bij Japanse en Indo-Europese patiënten met kanker met een vergelijkbare leverfunctie. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse is de orale klaring (CL/F) gemiddeld 20% hoger bij zwarte transplantatiepatiënten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij patiënten met TSC en refractaire epilepsieaanvallen bleek uit een conditionele logistische regressieanalyse op basis van de kernfase van studie CRAD001M2304 om de waarschijnlijkheid van aanvalsrespons versus genormaliseerde tijd (TN)-C_{min}, te schatten, gestratificeerd op leeftijdsubgroep, dat een 2-voudige toename in TN-C_{min} geassocieerd was met een 2,172-voudige toename (95% BI: 1,339; 3,524) van de kans op een aanvalsrespons over het waargenomen TN- C_{min}-bereik van 0,97 ng/ml tot 16,40 ng/ml. De baseline-aanvalsfrequentie was een significante factor in de aanvalsrespons (met een odds ratio van 0,978 [95% BI: 0,959; 0,998]). Deze resultaten waren consistent met de resultaten van een lineair regressiemodel dat de log van de absolute aanvalsfrequentie tijdens de onderhoudsperiode van de kernfase voorspelt, dat er voor een 2-voudige toename in TN-C_{min} sprake was van een statistisch significante afname met 28% (95% BI: 12%, 42%) van de absolute aanvalsfrequentie. Baseline-aanvalsfrequentie en TN-C_{min} waren beide significante factoren ($\alpha=0,05$) voor het voorspellen van de absolute aanvalsfrequentie in het lineaire regressiemodel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van everolimus werd onderzocht bij muizen, ratten, minivarkens, apen en konijnen. De belangrijkste doelorganen waren mannelijke en vrouwelijke reproductiesystemen (testiculaire tubulaire degeneratie, verminderd spermagehalte epididymis, en uterus-atrofie) bij diverse diersoorten; longen (toegenomen alveolaire macrofagen) bij ratten en muizen; pancreas (degranulatie en vacuolisatie van exocriene cellen, bij respectievelijk apen en minivarkens, en degeneratie van eilandjescellen bij apen), en ogen (anterieure segment lensopaciteiten) alleen bij ratten. Bij ratten en muizen werden geringe renale veranderingen waargenomen (zoals exacerbatie van het leeftijdgerelateerde lipofuscine in tubulair epitheel en toename in hydronefrose, respectievelijk exacerbatie van onderliggende laesies). Er waren geen aanwijzingen voor nefrotoxiciteit bij de aap of het minivarken.

Everolimus bleek onderliggende ziekten spontaan te verergeren (chronische myocarditis bij ratten, coxsackie virusinfectie van plasma en hart bij apen, coccidiosis in het maagdarmkanaal bij minivarkens, huidlaesies bij muizen en apen). Deze bevindingen werden in het algemeen waargenomen bij systemische blootstellingsniveaus binnen de therapeutische range of daarboven, met uitzondering van de bevindingen bij ratten, welke optraden bij therapeutische blootstelling als gevolg van een hoge distributie naar weefsel.

In een fertiliteitsonderzoek bij mannelijke ratten werd de testiculaire morfologie beïnvloed bij 0,5 mg/kg en hoger. De beweeglijkheid van sperma, de hoeveelheid sperma en de testosteron plasmaconcentraties waren afgenomen bij 5 mg/kg. Deze waarde ligt binnen de therapeutische range en veroorzaakte een mogelijk reversibele afname van de mannelijke vruchtbaarheid.

In reproductiestudies bij dieren werd de vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed. Orale doses van everolimus van $\geq 0,1$ mg/kg (ongeveer 4% van de AUC_{0-24h} bij patiënten die de 10 mg dagelijkse dosis kregen) bij vrouwtjesratten resulteerden echter in een toename van pre-implantatieverlies.

Everolimus passeerde de placenta en toonde foetotoxiciteit. Bij ratten veroorzaakte everolimus embryo- en foetotoxiciteit bij systemische blootstelling onder therapeutische plasmaspiegels. Dit manifesteerde zich in mortaliteit en afgenomen gewicht van de foetus. De incidentie van skeletvariaties en malformaties (bijv. gespleten borstbeen) was toegenomen bij doses van 0,3 en 0,9 mg/kg. Bij konijnen bleek duidelijke embryotoxiciteit door toegenomen incidentie van late resorptie.

In toxiciteitstudies bij juveniele ratten, omvatte de systemische toxiciteit onder andere verminderde voedselconsumptie en gewichtstoename, evenals vertraagde (mijlpaalgerelateerde) groei en ontwikkeling, met volledig of gedeeltelijk herstel hiervan na het staken van de toediening. Met de mogelijke uitzondering van de rat-specifieke lens-bevindingen (waarbij jonge dieren meer vatbaar lijken), lijkt er in vergelijking met volwassen dieren geen significant verschil te zijn in de gevoeligheid van juveniele dieren voor de bijwerkingen van everolimus. Toxiciteitstudies met juveniele apen toonden geen enkele relevante toxiciteit aan.

Genotoxiciteitsonderzoek naar relevante genotoxiciteitseindpunten liet geen bewijs van clastogene of mutagene activiteit zien. Toediening van everolimus gedurende een periode tot 2 jaar liet geen oncogeen potentieel zien bij muizen en ratten tot de hoogste doses, die overeenkwamen met respectievelijk 4,3 en 0,2 keer de geschatte klinische blootstelling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen (E321)
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat
Hypromellose
Crospovidon type A
Mannitol
Microkristallijn cellulose
Watervrij colloïdaal silicium

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

2 jaar.

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

3 jaar.

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

3 jaar.

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

3 jaar.

Er werd aangetoond dat de suspensie, klaar voor gebruik, gedurende 30 minuten stabiel is bij gebruik van een orale spuit en 60 minuten bij gebruik van een klein glas. De suspensie moet onmiddellijk na de bereiding worden toegediend. Indien de suspensie niet binnen 30 minuten na bereiding is toegediend bij gebruik van een orale spuit en binnen 60 minuten bij gebruik van een klein glas, moet de suspensie worden weggegooid en moet een nieuwe suspensie bereid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/polyamide/aluminium/PVC, geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakking met 10 x 1 dispergeerbare tabletten.

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 dispergeerbare tabletten.

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten.

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten.

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

Verpakkingen van 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik en bereiding

Gebruik van een doseerspuit voor orale toediening

De voorgeschreven dosis Votubia dispergeerbare tabletten moet in een 10 ml doseerspuit voor orale toediening met een schaalverdeling van 1 ml worden gebracht. Een totaal van 10 mg Votubia dispergeerbare tabletten per spuit, waarbij maximaal 5 dispergeerbare tabletten gebruikt worden, mag niet overschreden worden. Als een hogere dosis of een groter aantal tabletten vereist is, moet een tweede spuit worden klaargemaakt. De dispergeerbare tabletten mogen niet gebroken of verpulverd worden. Ongeveer 5 ml water en 4 ml lucht moeten in de spuit getrokken worden. De gevulde spuit moet gedurende 3 minuten in een bakje geplaatst worden (met de spuitmond naar boven) tot de Votubia dispergeerbare tabletten in suspensie zijn. Vlak voor de toediening moet de spuit voorzichtig 5 keer worden omgekeerd. Na toediening van de bereide suspensie moet ongeveer 5 ml water en 4 ml lucht in dezelfde spuit getrokken worden en moet de inhoud rondgedraaid worden om de resterende deeltjes in suspensie te brengen. De volledige inhoud van de spuit moet worden toegediend.

Gebruik van een klein glas

De voorgeschreven dosis Votubia dispergeerbare tabletten moet in een klein glas (maximum inhoud 100 ml) gelegd worden met ongeveer 25 ml water. Een totaal van 10 mg Votubia dispergeerbare tabletten per glas, waarbij maximaal 5 dispergeerbare tabletten gebruikt worden, mag niet overschreden worden. Als een hogere dosis of een groter aantal tabletten vereist is, moet een tweede glas klaargemaakt worden. De dispergeerbare tabletten mogen niet gebroken of verpulverd worden. Er moeten 3 minuten verstrijken om de suspensie te vormen. De inhoud moet zachtjes met een lepel geroerd worden en dan onmiddellijk worden toegediend. Na toediening van de bereide suspensie moet 25 ml water worden toegevoegd en met dezelfde lepel geroerd worden om alle resterende deeltjes weer in suspensie te brengen. De volledige inhoud van het glas moet worden toegediend.

Volledige en geïllustreerde gebruiksinstructies zijn te vinden aan het eind van de bijsluiter “Gebruiksaanwijzing”.

Belangrijke informatie voor zorgverleners

De mate van absorptie van everolimus bij topicale blootstelling is niet bekend. Daarom wordt zorgverleners aanbevolen om contact met de suspensie te vermijden. De handen moeten zorgvuldig gewassen worden voor en na bereiding van de suspensie.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

EU/1/11/710/014-015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 september 2011

Datum van laatste verlenging: 23 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 2,5 mg tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2,5 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

10 x 1 tabletten
30 x 1 tabletten
100 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 2,5 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 2,5 mg tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 5 mg tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 5 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

30 x 1 tabletten
100 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 5 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 5 mg tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 10 mg tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 10 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

10 x 1 tabletten
30 x 1 tabletten
100 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 10 mg tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 1 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet

30 x 1 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De tabletten moeten in water gedispergeerd worden voor de toediening.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/710/016 30 x 1 dispergeerbare tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten, afkorting [Dispers] aanvaard, indien nodig om technische redenen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 2 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet

10 x 1 dispergeerbare tabletten
30 x 1 dispergeerbare tabletten
100 x 1 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De tabletten moeten in water gedispergeerd worden voor de toediening.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten, afkorting [Dispers] aanvaard, indien nodig om technische redenen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 3 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet

30 x 1 dispergeerbare tabletten
100 x 1 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De tabletten moeten in water gedispergeerd worden voor de toediening.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/710/012	30 x 1 dispergeerbare tabletten
EU/1/11/710/013	100 x 1 dispergeerbare tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten, afkorting [Dispers] aanvaard, indien nodig om technische redenen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat 5 mg everolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet

30 x 1 dispergeerbare tabletten
100 x 1 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De tabletten moeten in water gedispergeerd worden voor de toediening.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/710/014	30 x 1 dispergeerbare tabletten
EU/1/11/710/015	100 x 1 dispergeerbare tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten, afkorting [Dispers] aanvaard, indien nodig om technische redenen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten
everolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Votubia 2,5 mg tabletten

Votubia 5 mg tabletten

Votubia 10 mg tabletten

everolimus

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Votubia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Votubia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Votubia is een geneesmiddel tegen tumoren dat de groei van bepaalde cellen in het lichaam kan vertragen. De werkzame stof everolimus kan de grootte verminderen van niertumoren, renale angiomyolipomen genaamd, en van hersentumoren, subependymale reuscelastrocytomen (SEGA) genaamd. Deze tumoren worden veroorzaakt door een genetische aandoening, genaamd tubereuze sclerose complex (TSC).

Votubia tabletten worden gebruikt voor de behandeling van:

- TSC met angiomyolipoom van de nieren bij volwassenen die geen onmiddellijke chirurgische ingreep vereisen.
- SEGA samengaan met TSC bij volwassenen en kinderen die niet geopereerd kunnen worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Als u wordt behandeld voor TSC met angiomyolipoom van de nieren, zal Votubia enkel aan u worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met TSC.

Als u wordt behandeld voor SEGA samengaan met TSC, zal Votubia enkel worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met SEGA, die ook over laboratoriumtesten beschikt om de hoeveelheid Votubia in uw bloed te testen.

Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op. Deze kunnen verschillen van de algemene informatie in deze bijsluiter. Vraag het uw arts, als u vragen heeft over Votubia of als u wilt weten waarom het aan u is voorgeschreven.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor everolimus, voor aan everolimus verwante stoffen zoals sirolimus of temsirolimus, of voor een van de overige stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u eerder al een allergische reactie heeft gehad, vraag uw arts dan om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:**

- als u problemen heeft met uw lever of als u ooit een ziekte heeft gehad die uw lever kan hebben aangetast. Als dit het geval is, kan uw arts u mogelijk een andere dosis Votubia voorschrijven of de behandeling stoppen, voor een korte periode of permanent.
- als u suikerziekte heeft (hoge suikerspiegels in uw bloed). Votubia kan bloedsuikerspiegels verhogen en suikerziekte verergeren. Dit kan erin resulteren dat u insuline en/of een oraal geneesmiddel tegen suikerziekte nodig heeft. Informeer uw arts als u erge dorst heeft of vaker moet plassen.
- als u een vaccin toegediend moet krijgen terwijl u Votubia gebruikt omdat de vaccinatie minder werkzaam kan zijn. Voor kinderen met SEGA is het belangrijk om een gesprek te hebben met de arts over het kindervaccinatieprogramma, vóór de behandeling met Votubia.
- als u een hoog cholesterolgehalte heeft. Votubia kan cholesterol en/of andere vetten in uw bloed verhogen.
- als u onlangs een grote operatie heeft ondergaan of als u een operatieve wond heeft die nog niet genezen is. Votubia kan de kans op problemen met wondgenezing vergroten.
- als u een infectie heeft. Het kan nodig zijn om uw infectie te behandelen vóór het starten met Votubia.
- als u eerder hepatitis B heeft gehad, omdat dit weer kan optreden tijdens de behandeling met Votubia (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- als u bestralingstherapie heeft ondergaan of dat binnenkort moet ondergaan.

Votubia kan ook:

- zweren in de mond veroorzaken (orale zweren).
- uw immuunsysteem verzwakken. Daarom loopt u kans op het krijgen van een infectie terwijl u Votubia gebruikt. Als u koorts heeft of andere verschijnselen van een infectie, neem dan contact op met uw arts. Sommige infecties kunnen ernstig zijn en kunnen fatale gevolgen hebben bij volwassenen en kinderen.
- uw nierfunctie beïnvloeden. Daarom zal uw arts uw nierfunctie controleren wanneer u Votubia gebruikt.
- kortademigheid, hoesten en koorts veroorzaken (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- complicaties van bestralingstherapie veroorzaken. Ernstige complicaties van bestralingstherapie (zoals kortademigheid, misselijkheid, diarree, huiduitslag en pijn in de mond, aan het tandvlees en in de keel), waaronder fatale gevallen zijn waargenomen bij sommige patiënten die everolimus gelijktijdig met bestralingstherapie gebruikten of die everolimus kort daarna gebruikten. Ook is het zogenaamde radiatie-recallfenomeen (bestaande uit roodheid van de huid of longontsteking op de plaats van eerdere bestralingstherapie) gemeld bij patiënten die in het verleden bestralingstherapie hebben ondergaan. Vertel het uw arts als u eerder bestralingstherapie heeft gehad of als u van plan bent binnenkort bestralingstherapie te ondergaan.

Informeer uw arts onmiddellijk als u deze symptomen ervaart.

U zult bloedonderzoeken ondergaan vóór en periodiek tijdens uw behandeling. Hierbij wordt de hoeveelheid bloedcellen in uw lichaam gecontroleerd (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) om te zien of Votubia ongewenste effecten heeft op deze cellen. Bloedonderzoek zal ook worden uitgevoerd om uw nierfunctie (creatininespiegels, ureumstikstof in bloed, of eiwit in urine), leverfunctie (aminotransferasespiegels), bloedglucose en -vetten te controleren, omdat Votubia deze ook kan beïnvloeden.

Als u Votubia krijgt voor de behandeling van SEGA samengaan met TSC, zijn regelmatige bloedtesten ook nodig om te meten hoeveel Votubia er in uw bloed zit, want dit zal uw arts helpen om te bepalen hoeveel Votubia u moet innemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Votubia kan gebruikt worden bij kinderen en jongeren met SEGA samengaan met TSC.

Votubia mag niet gebruikt worden bij kinderen of jongeren tot 18 jaar met TSC die angiomyolipomen van de nieren hebben in de afwezigheid van SEGA, omdat dit niet onderzocht is bij dergelijke patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Votubia kan de manier waarop sommige geneesmiddelen werken beïnvloeden. Als u andere geneesmiddelen naast Votubia gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts de dosis van Votubia of van de andere geneesmiddelen aanpast.

Gebruikt u naast Votubia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met Votubia verhogen:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol of fluconazol en andere antischimmelmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties.
- claritromycine, telithromycine of erytromycine, antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties.
- ritonavir en andere geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie/aids.
- verapamil of diltiazem, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen of hoge bloeddruk.
- dronedarone, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om uw hartslag te helpen regelen.
- ciclosporine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de afstoting door het lichaam van getransplanteerde organen tegen te gaan.
- imatinib, gebruikt om de groei van abnormale cellen te remmen.
- angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers (zoals ramipril) voor de behandeling van hoge bloeddruk of andere hart- en vaatziekten.
- cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Votubia verminderen:

- rifampicine, voor de behandeling van tuberculose.
- efavirenz of nevirapine voor de behandeling van hiv-infectie/aids
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenproduct voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen.
- dexamethason, een corticosteroïd dat gebruikt wordt om verschillende aandoeningen te behandelen waaronder ontstekings- of immuunproblemen.
- fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital en andere anti-epileptica voor het tegengaan van toevallen of stuipen.

Alle geneesmiddelen die hierboven vermeld staan, moeten worden vermeden tijdens uw behandeling met Votubia. Als u een van deze middelen gebruikt, kan uw arts u een ander geneesmiddel voorschrijven of uw dosering Votubia veranderen.

Indien u geneesmiddelen tegen epilepsie (anti-epileptica) neemt, kan door een verandering van de dosis van het anti-epilepticum (verhoging of verlaging) een verandering van de dosis van Votubia nodig zijn. Uw arts zal hierover beslissen. Indien de dosis van uw anti-epilepticum verandert, neem dan contact op met uw arts.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd grapefruit/pompelmoes en grapefruit-/pompelmoessap terwijl u Votubia gebruikt. Het kan de hoeveelheid Votubia in het bloed verhogen, mogelijk tot een schadelijk gehalte.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Votubia kan schade toebrengen aan een ongeboren baby en wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vertel uw arts als u zwanger bent of als u denkt zwanger te zijn.

Vrouwen die zwanger kunnen raken, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 8 weken na beëindiging van de behandeling. Als u, ondanks deze maatregelen, denkt dat u zwanger bent, vraag uw arts dan om advies **voordat** u verder gaat met het gebruik van Votubia.

Borstvoeding

Votubia kan schade toebrengen aan een baby die borstvoeding krijgt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en tot 2 weken na de laatste dosis van Votubia. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Votubia kan de vruchtbaarheid bij de man en bij de vrouw beïnvloeden. Bespreek het met uw arts als u kinderen wenst te krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich ongewoon moe voelt (vermoeidheid is een vaak voorkomende bijwerking), wees dan voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

Votubia bevat lactose

Votubia bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Votubia bestaat als tabletten en als dispergeerbare tabletten. Neem steeds alleen de tabletten of alleen de dispergeerbare tabletten in en nooit een combinatie van beide. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van Votubia moet u innemen?

Als u Votubia krijgt voor de behandeling van TSC met angiomyolipoom van de nieren, is de gebruikelijke dosis 10 mg per dag, eenmaal daags in te nemen.

Een hogere of een lagere dosis kan worden aanbevolen door uw arts op basis van uw individuele behandelingsbehoefte, bijvoorbeeld als u problemen heeft met uw lever of als u bepaalde andere geneesmiddelen inneemt samen met Votubia.

Als u Votubia krijgt voor de behandeling van TSC met SEGA, zal uw arts bepalen welke dosis Votubia u moet innemen afhankelijk van:

- uw leeftijd
- de grootte van uw lichaam
- de gezondheid van uw lever
- andere medicatie die u gebruikt.

Er zullen bloedtesten uitgevoerd worden gedurende de behandeling met Votubia. Dit is om de hoeveelheid Votubia in uw bloed te meten en de beste dagelijkse dosis voor u te vinden.

Als u bepaalde bijwerkingen ervaart (zie rubriek 4) terwijl u Votubia gebruikt, kan uw arts uw dosering verlagen of de behandeling stoppen, hetzij voor een korte periode, hetzij permanent.

Hoe moet u dit geneesmiddel innemen?

- Neem Votubia tabletten eenmaal per dag in.
- Neem ze elke dag op hetzelfde tijdstip in.
- U kunt ze met of zonder voedsel innemen, maar u moet dit elke dag op dezelfde manier doen.

Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water. Kauw niet op de tablet(ten) en maak ze niet fijn. Als u Votubia tabletten inneemt voor de behandeling van TSC met SEGA en indien u de tablet(ten) niet kunt doorslikken, kunt u ze omroeren in een glas water:

- Doe het benodigde aantal tabletten in een glas water (ongeveer 30 ml).
- Roer de inhoud van het glas voorzichtig om tot de tabletten uit elkaar vallen (ongeveer 7 minuten) en drink de inhoud dan onmiddellijk op.
- Hervul het glas met dezelfde hoeveelheid water (ongeveer 30 ml), roer de overgebleven inhoud voorzichtig om en drink alles op om zeker te zijn dat u de volledige dosis Votubia tabletten krijgt.
- Indien nodig, drink extra water om het restant in uw mond door te slikken.

Bijzondere informatie voor zorgverleners

Zorgverleners worden aanbevolen om contact met de suspensies van Votubia tabletten te vermijden. Was zorgvuldig uw handen voor en na de bereiding van de suspensie.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Als u te veel Votubia heeft ingenomen of als iemand anders per ongeluk uw tabletten heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar een arts of ziekenhuis. Een spoedbehandeling kan nodig zijn.
- Neem de verpakking en deze bijsluiter mee, zodat de arts weet wat er is ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis heeft gemist, neem de volgende dosis dan volgens schema in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Votubia tabletten tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP met het innemen van Votubia en zoek onmiddellijk medische hulp indien u of uw kind een van de volgende tekenen van een allergische reactie vertoont:

- moeilijk ademen of slikken
- zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel (verschijnselen van angio-oedeem)
- ernstige jeuk aan de huid met een rode huidauitslag of kleine bultjes

Ernstige bijwerkingen van Votubia zijn onder andere:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen *(kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)*

- Koorts, hoesten, moeilijk ademen, piepend ademen (verschijnselen van een longontsteking als gevolg van een infectie, ook bekend als pneumonie)

Vaak voorkomende bijwerkingen *(kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)*

- Zwellen, gevoel van zwaarte of benauwdheid, pijn, beperkte beweeglijkheid van lichaamsdelen (dit kan overal in het lichaam voorkomen en is een mogelijk verschijnsel van een abnormale opstapeling van vocht in zachte weefsels ten gevolge van een blokkering in het lymfesysteem, ook wel lymfoedeem genoemd)
- Huiduitslag, jeuk, netelroos, moeilijk ademen of slikken, duizeligheid (verschijnselen van een ernstige allergische reactie, ook bekend als overgevoeligheid)
- Koorts, hoesten, moeilijk ademen, piepend ademen (verschijnselen van een longontsteking als gevolg van een infectie, ook bekend als pneumonitis)

Soms voorkomende bijwerkingen *(kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)*

- Huiduitslag met kleine, met vocht gevulde blaasjes op een rode huid (verschijnselen van een virale infectie die mogelijk ernstig kan zijn, ook bekend als herpes zoster)
- Koorts, rillingen, snelle ademhaling en hartslag, huiduitslag en mogelijk verwardheid en desoriëntatie (verschijnselen van een ernstige infectie, ook bekend als sepsis)

Als u een van deze bijwerkingen ervaart, zeg dit dan onmiddellijk aan uw arts, want dit kan levensbedreigende gevolgen hebben.

Andere mogelijke bijwerkingen van Votubia zijn:

Bijwerkingen die zeer vaak optreden *(kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)*

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Keelpijn en loopneus (nasofaryngitis)
- Hoofdpijn, druk op de ogen, de neus of wangen (verschijnselen van ontsteking van de voorhoofdsholten en de neusholten, ook bekend als sinusitis)
- Urineweginfectie
- Hoog lipidegehalte (vetten) in het bloed (hypercholesterolemie)
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Hoest
- Mondzweren
- Diarree
- Braken
- Acne
- Huiduitslag
- Zich moe voelen
- Koorts
- Menstruatiestoornissen zoals geen menstruatie (amenorroe) of onregelmatige menstruatie
- Keelpijn (faryngitis)
- Hoofdpijn, duizeligheid, verschijnselen van een hoge bloeddruk (hypertensie)

Bijwerkingen die vaak optreden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Middenoorontsteking
- Gezwollen bloedend tandvlees (verschijnselen van tandvleesontsteking, ook bekend als gingivitis)
- Huidontsteking (cellulitis)
- Hoog lipidengehalte (vetten) in het bloed (hyperlipidemie, verhoogd gehalte triglyceriden)
- Laag fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie)
- Hoog bloedsuikergehalte (hyperglykemie)
- Vermoeidheid, ademnood, duizeligheid, bleke huid (verschijnselen van een laag aantal rode bloedcellen, ook bekend als anemie)
- Koorts, keelpijn of mondzweren door infecties (verschijnselen van een laag aantal witte bloedcellen, ook bekend als leukopenie, lymfopenie, neutropenie)
- Spontane bloedingen of blauwe plekken (verschijnselen van een laag aantal bloedplaatjes, ook bekend als trombocytopenie)
- Pijn in de mond
- Neusbloedingen (epistaxis)
- Maagklachten zoals misselijkheid (nausea)
- Buikpijn
- Ernstige pijn die scherp kan zijn in de onderbuik en het bekkengebied, met onregelmatige menstruatie (eierstokcyste)
- Te veel gas in de darmen (winderigheid)
- Verstopping
- Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, zwelling en opgeblazen gevoel van de buik (verschijnselen van een ontsteking van het maagslijmvlies, ook bekend als gastritis of virale gastro-enteritis)
- Droge huid, jeuk (pruritus)
- Een ontsteking van de huid gekenmerkt door roodheid, jeuk en lekkende met vocht gevulde cysten die schilferig, korstig of hard worden (acneïforme dermatitis)
- Haaruitval (alopecia)
- Eiwit in de urine
- Menstruatiestoornissen zoals zware menstruatie (menorragie) of vaginaal bloedverlies
- Slaapstoornissen (slapeloosheid)
- Prikkelbaarheid
- Agressie
- Hoge bloedspiegel van het enzym lactaatdehydrogenase, dat informatie geeft over de gezondheid van bepaalde organen
- Hoog gehalte van het hormoon dat de eisprong uitlokt (verhoogd gehalte aan luteïniserend hormoon in het bloed)
- Gewichtsverlies

Bijwerkingen die soms optreden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Spierspasmen, koorts, roodbruine urine, dat kunnen verschijnselen zijn van een spierziekte (rabdomyolyse)
- Hoest met slijm, pijn in de borstkas, koorts (verschijnselen van een ontsteking van de luchtwegen, ook bekend als virale bronchitis)
- Verstoorde smaakzin (dysgeusie)
- Menstruatiestoornissen zoals uitgestelde menstruatie
- Hoger gehalte aan vrouwelijke voortplantingshormonen (verhoogd gehalte follikelstimulerend hormoon in het bloed)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Reactie op de plaats van eerdere bestralingstherapie bijvoorbeeld roodheid van de huid of longontsteking (het zogenaamde radiatie-recallfenomeen)
- Verergering van de bijwerkingen van bestraling

Indien deze bijwerkingen ernstig worden, zeg dit dan aan uw arts en/of apotheker. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig van aard en zullen gewoonlijk verdwijnen wanneer uw behandeling gedurende enkele dagen onderbroken wordt.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij patiënten die everolimus innamen voor de behandeling van andere aandoeningen dan TSC:

- Nieraandoeningen: gewijzigde frequentie van of geen urinelozing kunnen symptomen zijn van nierfalen en werden waargenomen bij sommige patiënten die everolimus kregen. Andere mogelijke symptomen zijn veranderde nierfunctietests (stijging van creatinine).
- Symptomen van hartfalen zoals kortademigheid, ademhalingsmoeilijkheden bij het liggen, zwelling van de voeten of de benen
- Verstopping of obstructie van een bloedvat (ader) in het been (diepe veneuze trombose). Mogelijke symptomen zijn zwelling en/of pijn in een van de benen, gewoonlijk in de kuit, roodheid of warme huid in het aangetaste gebied
- Problemen met wondgenezing
- Hoog suikergehalte in het bloed (hyperglykemie)

Bij sommige patiënten die Votubia gebruiken, is hepatitis B reactivatie gezien. Vertel het uw arts als u symptomen van hepatitis B ervaart tijdens de behandeling met Votubia. De eerste symptomen kunnen koorts, huiduitslag, gewrichtspijn en tekenen van ontsteking omvatten. Andere symptomen kunnen zijn: vermoeidheid, verlies van eetlust, misselijkheid, geelzucht (geelverkleuring van de huid) en pijn rechts boven in de buik. Lichtgekleurde ontlasting of donkergekleurde urine kunnen ook tekenen van hepatitis zijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterfolie. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25°C.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
- Open de blister net voor het innemen van de Votubia tabletten.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is everolimus.
Elke tablet Votubia 2,5 mg bevat 2,5 mg everolimus.
Elke tablet Votubia 5 mg bevat 5 mg everolimus.
Elke tablet Votubia 10 mg bevat 10 mg everolimus.
- De andere stoffen in dit middel zijn butylhydroxytolueen (E321), magnesiumstearaat, lactose monohydraat, hypromellose, crospovidon type A en lactose watervrij (zie rubriek 2 “Votubia bevat lactose”).

Hoe zien Votubia tabletten eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Votubia 2,5 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, langwerpige tabletten. Ze hebben de inscriptie “LCL” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 5 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, langwerpige tabletten. Ze hebben de inscriptie “5” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 10 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, langwerpige tabletten. Ze hebben de inscriptie “UHE” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 2,5 mg tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters met elk 10 x 1 tabletten.

Votubia 5 mg tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 30 x 1 of 100 x 1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters met elk 10 x 1 tabletten.

Votubia 10 mg tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters met elk 10 x 1 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten of sterkten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten

everolimus

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Votubia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Votubia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Votubia dispergeerbare tabletten is everolimus. Het wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen van 2 jaar en ouder en volwassenen met partiële epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire generalisatie (epilepsie) die samengaan met een genetische aandoening die tubereuze sclerose complex (TSC) wordt genoemd en waarbij die aanvallen niet met andere geneesmiddelen tegen epilepsie onder controle kunnen worden gebracht. Partiële aanvallen tasten eerst alleen maar één helft van de hersenen aan, maar kunnen zich verspreiden en uitbreiden naar grotere gebieden aan beide kanten van de hersenen (de zogenaamde “secundaire generalisatie”). Votubia dispergeerbare tabletten worden in combinatie met andere geneesmiddelen gegeven voor de behandeling van epilepsie.

Votubia is ook een geneesmiddel tegen tumoren dat de groei van bepaalde cellen in het lichaam kan vertragen. Het kan de grootte verminderen van hersentumoren, subependymale reuscelastrocytomen (SEGA) genaamd. Deze tumoren worden ook veroorzaakt door TSC.

Votubia dispergeerbare tabletten worden gebruikt voor de behandeling van SEGA samengaand met TSC bij volwassenen en kinderen die niet geopereerd kunnen worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Votubia zal enkel worden voorgeschreven door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met SEGA of epilepsieaanvallen, die ook over laboratoriumtesten beschikt om de hoeveelheid Votubia in uw bloed te testen.

Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op. Deze kunnen verschillen van de algemene informatie in deze bijsluiter. Vraag het uw arts, als u vragen heeft over Votubia of als u wilt weten waarom het aan u is voorgeschreven.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor everolimus, voor aan everolimus verwante stoffen zoals sirolimus of temsirolimus, of voor een van de overige stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u eerder al een allergische reactie heeft gehad, vraag uw arts dan om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt:**

- als u problemen heeft met uw lever of als u ooit een ziekte heeft gehad die uw lever kan hebben aangetast. Als dit het geval is, kan uw arts u mogelijk een andere dosis Votubia voorschrijven of de behandeling stoppen, voor een korte periode of permanent.
- als u suikerziekte heeft (hoge suikerspiegels in uw bloed). Votubia kan bloedsuikerspiegels verhogen en suikerziekte verergeren. Dit kan erin resulteren dat u insuline en/of een oraal geneesmiddel tegen suikerziekte nodig heeft. Informeer uw arts als u erge dorst heeft of vaker moet plassen.
- als u een vaccin toegediend moet krijgen terwijl u Votubia gebruikt omdat de vaccinatie minder werkzaam kan zijn. Voor kinderen met SEGA of epilepsieaanvallen is het belangrijk om een gesprek te hebben met de arts over het kindervaccinatieprogramma, vóór de behandeling met Votubia.
- als u een hoog cholesterolgehalte heeft. Votubia kan cholesterol en/of andere vetten in uw bloed verhogen.
- als u onlangs een grote operatie heeft ondergaan of als u een operatieve wond heeft die nog niet genezen is. Votubia kan de kans op problemen met wondgenezing vergroten.
- als u een infectie heeft. Het kan nodig zijn om uw infectie te behandelen vóór het starten met Votubia.
- als u eerder hepatitis B heeft gehad, omdat dit weer kan optreden tijdens de behandeling met Votubia (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- als u bestralingstherapie heeft ondergaan of dat binnenkort moet ondergaan.

Votubia kan ook:

- zweren in de mond veroorzaken (orale zweren).
- uw immuunsysteem verzwakken. Daarom loopt u kans op het krijgen van een infectie terwijl u Votubia gebruikt. Als u koorts heeft of andere verschijnselen van een infectie, neem dan contact op met uw arts. Sommige infecties kunnen ernstig zijn en kunnen fatale gevolgen hebben bij volwassenen en kinderen.
- uw nierfunctie beïnvloeden. Daarom zal uw arts uw nierfunctie controleren wanneer u Votubia gebruikt.
- kortademigheid, hoesten en koorts veroorzaken (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’).
- complicaties van bestralingstherapie veroorzaken. Ernstige complicaties van bestralingstherapie (zoals kortademigheid, misselijkheid, diarree, huiduitslag en pijn in de mond, aan het tandvlees en in de keel), waaronder fatale gevallen zijn waargenomen bij sommige patiënten die everolimus gelijktijdig met bestralingstherapie gebruikten of die everolimus kort daarna gebruikten. Ook is het zogenaamde radiatie-recallfenomeen (bestaande uit roodheid van de huid of longontsteking op de plaats van eerdere bestralingstherapie) gemeld bij patiënten die in het verleden bestralingstherapie hebben ondergaan. Vertel het uw arts als u eerder bestralingstherapie heeft gehad of als u van plan bent binnenkort bestralingstherapie te ondergaan.

Informeer uw arts onmiddellijk als u deze symptomen ervaart.

U zult bloedonderzoeken ondergaan vóór en periodiek tijdens uw behandeling. Hierbij wordt de hoeveelheid bloedcellen in uw lichaam gecontroleerd (witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes) om te zien of Votubia ongewenste effecten heeft op deze cellen. Bloedonderzoek zal ook worden uitgevoerd om uw nierfunctie (creatininespiegels, ureumstikstof in bloed, of eiwit in urine), leverfunctie (aminotransferasespiegels), bloedglucose en -vetten te controleren, omdat Votubia deze ook kan beïnvloeden.

Regelmatige bloedtesten zijn ook nodig om te meten hoeveel Votubia er in uw bloed zit, want dit zal uw arts helpen om te bepalen hoeveel Votubia u moet innemen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Votubia kan gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met SEGA samengaan met TSC.

Votubia mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar met TSC en epilepsieaanvallen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Votubia kan de manier waarop sommige geneesmiddelen werken beïnvloeden. Als u andere geneesmiddelen naast Votubia gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts de dosis van Votubia of van de andere geneesmiddelen aanpast.

Gebruikt u naast Votubia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met Votubia verhogen:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol of fluconazol en andere antischimmelmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties.
- claritromycine, telithromycine of erytromycine, antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties.
- ritonavir en andere geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie/aids.
- verapamil of diltiazem, gebruikt voor de behandeling van hartaandoeningen of hoge bloeddruk.
- dronedarone, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om uw hartslag te helpen regelen.
- ciclosporine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de afstoting door het lichaam van getransplanteerde organen tegen te gaan.
- imatinib, gebruikt om de groei van abnormale cellen te remmen.
- angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers (zoals ramipril) voor de behandeling van hoge bloeddruk of andere hart- en vaatziekten.
- cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen).

De volgende geneesmiddelen kunnen de werkzaamheid van Votubia verminderen:

- rifampicine, voor de behandeling van tuberculose.
- efavirenz of nevirapine voor de behandeling van hiv-infectie/aids
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenproduct voor de behandeling van depressie en andere aandoeningen.
- dexamethason, een corticosteroïd dat gebruikt wordt om verschillende aandoeningen te behandelen waaronder ontstekings- of immuunproblemen.
- fenytoïne, carbamazepine of fenobarbital en andere anti-epileptica voor het tegengaan van toevallen of stuipen.

Alle geneesmiddelen die hierboven vermeld staan, moeten worden vermeden tijdens uw behandeling met Votubia. Als u een van deze middelen gebruikt, kan uw arts u een ander geneesmiddel voorschrijven of uw dosering Votubia veranderen.

Indien u geneesmiddelen tegen epilepsie (anti-epileptica) neemt, kan door een verandering van de dosis van het anti-epilepticum (verhoging of verlaging) een verandering van de dosis van Votubia nodig zijn. Uw arts zal hierover beslissen. Indien de dosis van uw anti-epilepticum verandert, neem dan contact op met uw arts.

Indien u een specifiek dieet volgt om de frequentie van de aanvallen te verminderen, vertel dit dan aan uw arts voordat u Votubia inneemt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd grapefruit/pompelmoes en grapefruit-/pompelmoessap terwijl u Votubia gebruikt. Het kan de hoeveelheid Votubia in het bloed verhogen, mogelijk tot een schadelijk gehalte.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Votubia kan schade toebrengen aan een ongeboren baby en wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Vertel uw arts als u zwanger bent of als u denkt zwanger te zijn.

Vrouwen die zwanger kunnen raken, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 8 weken na beëindiging van de behandeling. Als u, ondanks deze maatregelen, denkt dat u zwanger bent, vraag uw arts dan om advies **voordat** u verder gaat met het gebruik van Votubia.

Borstvoeding

Votubia kan schade toebrengen aan een baby die borstvoeding krijgt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en tot 2 weken na de laatste dosis van Votubia. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Votubia kan de vruchtbaarheid bij de man en bij de vrouw beïnvloeden. Bespreek het met uw arts als u kinderen wenst te krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich ongewoon moe voelt (vermoeidheid is een vaak voorkomende bijwerking), wees dan voorzichtig wanneer u een voertuig bestuurt of machines gebruikt.

Votubia bevat lactose

Votubia bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Votubia bestaat als tabletten en als dispergeerbare tabletten. Neem steeds alleen de tabletten of alleen de dispergeerbare tabletten in en nooit een combinatie van beide. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van Votubia moet u innemen?

Uw arts zal bepalen welke dosis Votubia u moet innemen afhankelijk van:

- uw leeftijd
- de grootte van uw lichaam
- de gezondheid van uw lever
- andere medicatie die u gebruikt.

Er zullen bloedtesten uitgevoerd worden gedurende de behandeling met Votubia. Dit is om de hoeveelheid Votubia in uw bloed te meten en de beste dagelijkse dosis voor u te vinden.

Als u bepaalde bijwerkingen ervaart (zie rubriek 4) terwijl u Votubia gebruikt, kan uw arts uw dosering verlagen of de behandeling stoppen, hetzij voor een korte periode, hetzij permanent.

Hoe moet u dit geneesmiddel innemen?

- Neem Votubia dispergeerbare tabletten eenmaal per dag in.
- Neem ze elke dag op hetzelfde tijdstip in.
- U kunt ze met of zonder voedsel innemen, maar u moet dit elke dag op dezelfde manier doen.

Neem Votubia dispergeerbare tabletten alleen in als een orale suspensie

Kauw niet op de dispergeerbare tabletten en maak ze niet fijn. Slik ze niet in hun geheel door. U moet de dispergeerbare tabletten mengen met water om een troebele vloeistof te bereiden (bekend als een orale suspensie).

Hoe moet u de orale suspensie bereiden en innemen?

Bereid de orale suspensie door de dispergeerbare tabletten in een orale spuit of in een klein glas te mengen met water. U moet de suspensie onmiddellijk na de bereiding opdrinken. Als u het niet binnen 30 minuten opdrinkt bij gebruik van een orale spuit of binnen 60 minuten bij gebruik van een klein glas, gooi de suspensie dan weg en bereid een nieuwe. Lees de gedetailleerde instructies aan het einde van deze bijsluiter om te weten hoe u dit moet doen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Bijzondere informatie voor zorgverleners

Zorgverleners worden aanbevolen om contact met de suspensies van Votubia dispergeerbare tabletten te vermijden. Was zorgvuldig uw handen voor en na de bereiding van de suspensie.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Als u te veel Votubia heeft ingenomen of als iemand anders per ongeluk uw dispergeerbare tabletten heeft ingenomen, ga dan onmiddellijk naar een arts of ziekenhuis. Een spoedbehandeling kan nodig zijn.
- Neem de verpakking en deze bijsluiter mee, zodat de arts weet wat er is ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis heeft gemist, neem de volgende dosis dan volgens schema in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dispergeerbare tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Votubia dispergeerbare tabletten, tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

STOP met het innemen van Votubia en zoek onmiddellijk medische hulp indien u of uw kind een van de volgende tekenen van een allergische reactie vertoont:

- moeilijk ademen of slikken
- zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel (verschijnselen van angio-oedeem)
- ernstige jeuk aan de huid met een rode huidauitslag of kleine bultjes

Ernstige bijwerkingen van Votubia zijn onder andere:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen *(kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)*

- Koorts, hoesten, moeilijk ademen, piepend ademen (verschijnselen van een longontsteking als gevolg van een infectie, ook bekend als pneumonie)

Vaak voorkomende bijwerkingen *(kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)*

- Zwellen, gevoel van zwaarte of benauwdheid, pijn, beperkte beweeglijkheid van lichaamsdelen (dit kan overal in het lichaam voorkomen en is een mogelijk verschijnsel van een abnormale opstapeling van vocht in zachte weefsels ten gevolge van een blokkering in het lymfesysteem, ook wel lymfoedeem genoemd)
- Huiduitslag, jeuk, netelroos, moeilijk ademen of slikken, duizeligheid (verschijnselen van een ernstige allergische reactie, ook bekend als overgevoeligheid)
- Koorts, hoesten, moeilijk ademen, piepend ademen (verschijnselen van een longontsteking als gevolg van een infectie, ook bekend als pneumonitis)

Soms voorkomende bijwerkingen *(kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)*

- Huiduitslag met kleine, met vocht gevulde blaasjes op een rode huid (verschijnselen van een virale infectie die mogelijk ernstig kan zijn, ook bekend als herpes zoster)
- Koorts, rillingen, snelle ademhaling en hartslag, huiduitslag en mogelijk verwardheid en desoriëntatie (verschijnselen van een ernstige infectie, ook bekend als sepsis)

Als u een van deze bijwerkingen ervaart, zeg dit dan onmiddellijk aan uw arts, want dit kan levensbedreigende gevolgen hebben.

Andere mogelijke bijwerkingen van Votubia zijn:

Bijwerkingen die zeer vaak optreden *(kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen)*

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Keelpijn en loopneus (nasofaryngitis)
- Hoofdpijn, druk op de ogen, de neus of wangen (verschijnselen van ontsteking van de voorhoofdsholten en de neusholten, ook bekend als sinusitis)
- Urineweginfectie
- Hoog lipidegehalte (vetten) in het bloed (hypercholesterolemie)
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Hoest
- Mondzweren
- Diarree
- Braken
- Acne
- Huiduitslag
- Zich moe voelen
- Koorts
- Menstruatiestoornissen zoals geen menstruatie (amenorroe) of onregelmatige menstruatie
- Keelpijn (faryngitis)
- Hoofdpijn, duizeligheid, verschijnselen van een hoge bloeddruk (hypertensie)

Bijwerkingen die vaak optreden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Middenoorontsteking
- Gezwollen bloedend tandvlees (verschijnselen van tandvleesontsteking, ook bekend als gingivitis)
- Huidontsteking (cellulitis)
- Hoog lipidengehalte (vetten) in het bloed (hyperlipidemie, verhoogd gehalte triglyceriden)
- Laag fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie)
- Hoog bloedsuikergehalte (hyperglykemie)
- Vermoeidheid, ademnood, duizeligheid, bleke huid (verschijnselen van een laag aantal rode bloedcellen, ook bekend als anemie)
- Koorts, keelpijn of mondzweren door infecties (verschijnselen van een laag aantal witte bloedcellen, ook bekend als leukopenie, lymfopenie, neutropenie)
- Spontane bloedingen of blauwe plekken (verschijnselen van een laag aantal bloedplaatjes, ook bekend als trombocytopenie)
- Pijn in de mond
- Neusbloedingen (epistaxis)
- Maagklachten zoals misselijkheid (nausea)
- Buikpijn
- Ernstige pijn die scherp kan zijn in de onderbuik en het bekkengebied, met onregelmatige menstruatie (eierstokcyste)
- Te veel gas in de darmen (winderigheid)
- Verstopping
- Buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, zwelling en opgeblazen gevoel van de buik (verschijnselen van een ontsteking van het maagslijmvlies, ook bekend als gastritis of virale gastro-enteritis)
- Droge huid, jeuk (pruritus)
- Een ontsteking van de huid gekenmerkt door roodheid, jeuk en lekkende met vocht gevulde cysten die schilferig, korstig of hard worden (acneïforme dermatitis)
- Haaruitval (alopecia)
- Eiwit in de urine
- Menstruatiestoornissen zoals zware menstruatie (menorragie) of vaginaal bloedverlies
- Slaapstoornissen (slapeloosheid)
- Prikkelbaarheid
- Agressie
- Hoge bloedspiegel van het enzym lactaatdehydrogenase, dat informatie geeft over de gezondheid van bepaalde organen
- Hoog gehalte van het hormoon dat de eisprong uitlokt (verhoogd gehalte aan luteïniserend hormoon in het bloed)
- Gewichtsverlies

Bijwerkingen die soms optreden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Spierspasmen, koorts, roodbruine urine, dat kunnen verschijnselen zijn van een spierziekte (rabdomyolyse)
- Hoest met slijm, pijn in de borstkas, koorts (verschijnselen van een ontsteking van de luchtwegen, ook bekend als virale bronchitis)
- Verstoorde smaakzin (dysgeusie)
- Menstruatiestoornissen zoals uitgestelde menstruatie
- Hoger gehalte aan vrouwelijke voortplantingshormonen (verhoogd gehalte follikelstimulerend hormoon in het bloed)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Reactie op de plaats van eerdere bestralingstherapie bijvoorbeeld roodheid van de huid of longontsteking (het zogenaamde radiatie-recallfenomeen)
- Verergering van de bijwerkingen van bestraling

Indien deze bijwerkingen ernstig worden, zeg dit dan aan uw arts en/of apotheker. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig ernstig van aard en zullen gewoonlijk verdwijnen wanneer uw behandeling gedurende enkele dagen onderbroken wordt.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij patiënten die everolimus innamen voor de behandeling van andere aandoeningen dan TSC:

- Nieraandoeningen: gewijzigde frequentie van of geen urinelozing kunnen symptomen zijn van nierfalen en werden waargenomen bij sommige patiënten die everolimus kregen. Andere mogelijke symptomen zijn veranderde nierfunctietests (stijging van creatinine).
- Symptomen van hartfalen zoals kortademigheid, ademhalingsmoeilijkheden bij het liggen, zwelling van de voeten of de benen
- Verstopping of obstructie van een bloedvat (ader) in het been (diepe veneuze trombose). Mogelijke symptomen zijn zwelling en/of pijn in een van de benen, gewoonlijk in de kuit, roodheid of warme huid in het aangetaste gebied
- Problemen met wondgenezing
- Hoog suikergehalte in het bloed (hyperglykemie)

Bij sommige patiënten die Votubia gebruiken, is hepatitis B reactivatie gezien. Vertel het uw arts als u symptomen van hepatitis B ervaart tijdens de behandeling met Votubia. De eerste symptomen kunnen koorts, huiduitslag, gewrichtspijn en tekenen van ontsteking omvatten. Andere symptomen kunnen zijn: vermoeidheid, verlies van eetlust, misselijkheid, geelzucht (geelverkleuring van de huid) en pijn rechts boven in de buik. Lichtgekleurde ontlasting of donkergekleurde urine kunnen ook tekenen van hepatitis zijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterfolie. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
- Open de blister net voor het innemen van de Votubia dispergeerbare tabletten.
- Er werd aangetoond dat de suspensie, klaar voor gebruik, gedurende 60 minuten stabiel is. Na de bereiding moet de suspensie onmiddellijk worden ingenomen. Indien u de suspensie niet binnen 60 minuten gebruikt, gooi deze dan weg en bereid een nieuwe suspensie.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van knoeien vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is everolimus.
Elke Votubia 1 mg dispergeerbare tablet bevat 1 mg everolimus.
Elke Votubia 2 mg dispergeerbare tablet bevat 2 mg everolimus.
Elke Votubia 3 mg dispergeerbare tablet bevat 3 mg everolimus.
Elke Votubia 5 mg dispergeerbare tablet bevat 5 mg everolimus.
- De andere stoffen in dit middel zijn butylhydroxytolueen (E321), magnesiumstearaat, lactose monohydraat, hypromellose, crospovidon type A, mannitol, microkristallijn cellulose en watervrij colloïdaal silicium (zie rubriek 2 “Votubia bevat lactose”).

Hoe zien Votubia dispergeerbare tabletten eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten zijn witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een schuin aflopende rand en zonder breukgleuf. Ze hebben de inscriptie “D1” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten zijn witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een schuin aflopende rand en zonder breukgleuf. Ze hebben de inscriptie “D2” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 3 mg dispergeerbare tabletten zijn witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een schuin aflopende rand en zonder breukgleuf. Ze hebben de inscriptie “D3” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten zijn witte tot licht geelachtige, ronde, platte tabletten met een schuin aflopende rand en zonder breukgleuf. Ze hebben de inscriptie “D5” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Votubia 1 mg dispergeerbare tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 30 x 1 dispergeerbare tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters met elk 10 x 1 tabletten.

Votubia 2 mg dispergeerbare tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 10 x 1, 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters met elk 10 x 1 tabletten.

Votubia 3 mg en Votubia 5 mg dispergeerbare tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 30 x 1 of 100 x 1 dispergeerbare tabletten in geperforeerde eenheidsdosisblisters met elk 10 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterkten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSAANWIJZING

Lees en volg deze instructies zorgvuldig zodat u weet hoe u het geneesmiddel correct moet bereiden. Het zal eruitzien als een troebele vloeistof (orale suspensie genoemd).

Gebruik een doseerspuit voor orale toediening of een glaasje alleen voor het bereiden en het innemen van Votubia - gebruik het voor niets anders.

Belangrijke informatie:

Neem Votubia dispergeerbare tabletten alleen als een suspensie in.

Deze instructies zijn voor inname van een dosis van 1 mg tot 10 mg.

- De grootste hoeveelheid die u per keer kunt innemen bij gebruik van de doseerspuit voor orale toediening of een glaasje is 10 mg, gebruik makend van maximaal 5 dispergeerbare tabletten.
- Als u een hogere dosis moet innemen of meer dan 5 dispergeerbare tabletten moet gebruiken, moet u de dosis opsplitsen en de stappen herhalen met dezelfde doseerspuit voor orale toediening of hetzelfde glaasje.
- Vraag aan uw arts of apotheker hoe u de dosis moet opsplitsen als u twijfelt.

Hulpverleners moeten proberen om huidcontact met de suspensie voor oraal gebruik te vermijden. Houd het geneesmiddel buiten het bereik van kinderen.

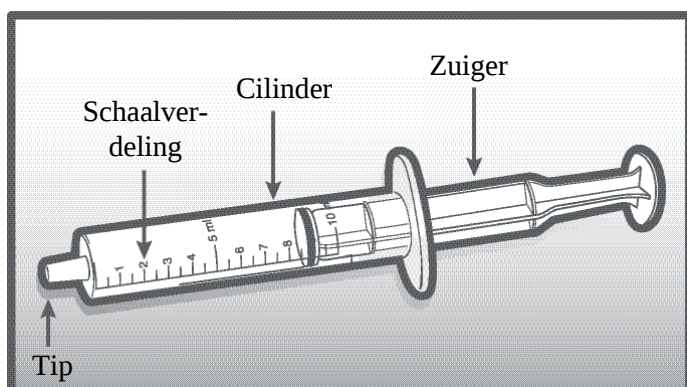
Gebruik alleen water (drinkbaar leidingwater of koolzuurvrij gebotteld water) om de suspensie voor oraal gebruik te bereiden. Gebruik geen vruchtensap of andere vloeistoffen.

De patiënt moet de suspensie onmiddellijk nadat ze bereid is opdrinken. Als de patiënt de suspensie niet opdrinkt binnen 30 minuten indien een orale spuit gebruikt werd of binnen 60 minuten indien een klein glas gebruikt werd, gooi de suspensie dan weg en bereid een nieuwe.

Instructies voor zorgverleners bij het bereiden van de suspensie met een doseerspuit voor orale toediening:

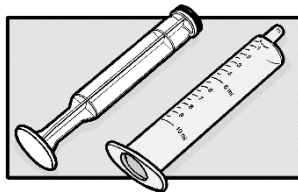
U heeft nodig:

- De blister met Votubia dispergeerbare tabletten
- Een schaar om de blister te openen
- Een doseerspuit voor orale toediening van 10 ml met een schaalverdeling van 1 ml (voor eenmalig gebruik): zie onderstaande figuur
- 2 schone glazen
- Ongeveer 30 ml water



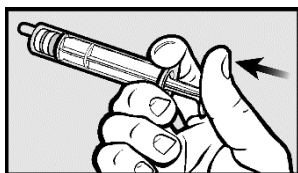
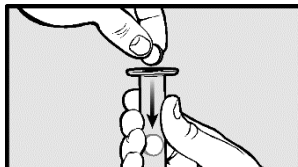
Vorbereiding

1. Was uw handen en droog ze af.
2. Neem de doseerspuut voor orale toediening van 10 ml en trek de zuiger helemaal uit de cilinder van de spuit.



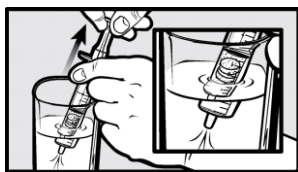
De dispergeerbare tabletten toevoegen

3. Gebruik de schaar om de blister langs de stippellijn te openen. Haal de dispergeerbare tabletten uit de blister. Stop ze meteen in de cilinder van de doseerspuut voor orale toediening.
4. Steek de zuiger weer in de cilinder van de doseerspuut voor orale toediening. Druk de zuiger erin tot tegen de dispergeerbare tabletten.



Water toevoegen

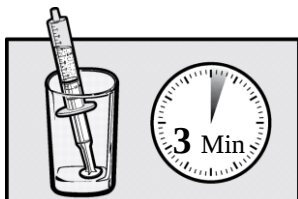
5. Vul een glaasje met water (drinkbaar leidingwater of koolzuurvrij gebotteld water). Stop de opening van de spuit in het water. Zuig ongeveer 5 ml water op door de zuiger langzaam omhoog te trekken tot aan het maatstreepje van 5 ml op de spuit.



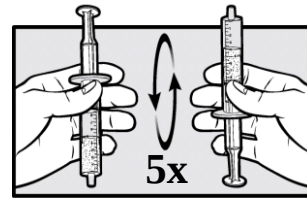
Opmerking: de hoeveelheid water in de doseerspuut voor orale toediening hoeft niet precies te zijn, maar alle tabletten moeten in het water liggen. Als er tabletten blijven vastzitten in het droge bovenste gedeelte van de doseerspuut voor orale toediening, moet u lichtjes op de doseerspuut voor orale toediening tikken tot ze in het water vallen.

Het geneesmiddel mengen

6. Houd de doseerspuut voor orale toediening met de opening naar boven gericht. Trek de zuiger langzaam naar beneden om lucht op te zuigen tot aan het maatstreepje van 9 ml op de spuit.
7. Zet de gevulde doseerspuut voor orale toediening in het schone, lege glas, met de opening naar boven gericht. Wacht 3 minuten tot de dispergeerbare tabletten volledig uiteen zijn gevallen.

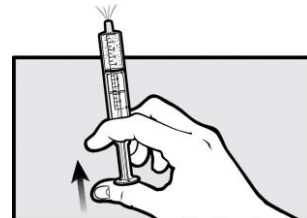


8. Meng het geneesmiddel door de doseerspuit voor orale toediening vijf keer langzaam ondersteboven te draaien en dan weer terug, net voor de dosis wordt toegediend. Niet schudden. Gebruik de suspensie voor oraal gebruik onmiddellijk. Indien u de suspensie niet gebruikt binnen 30 minuten na het bereiden, gooi deze dan weg en bereid een nieuwe suspensie.



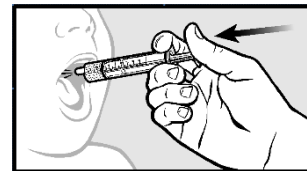
Lucht verwijderen

9. Houd de doseerspuit voor orale toediening met de opening naar boven gericht. Druk de zuiger langzaam naar boven om het grootste gedeelte van de lucht te verwijderen (er mag nog een kleine hoeveelheid lucht rond de opening blijven zitten).



Het geneesmiddel innemen

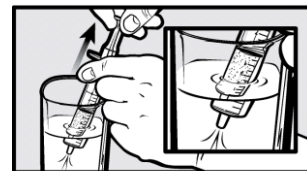
10. Stop de doseerspuit voor orale toediening in de mond van de patiënt. Druk de zuiger langzaam in om de volledige inhoud van de doseerspuit voor orale toediening toe te dienen.



11. Neem de doseerspuit voor orale toediening voorzichtig uit de mond van de patiënt.

Ervoor zorgen dat al het geneesmiddel volledig is ingenomen

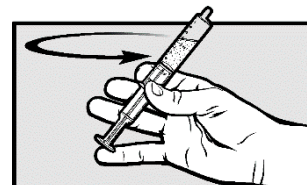
12. Stop de opening van de doseerspuit voor orale toediening in het met water gevulde glas. Trek de zuiger langzaam omhoog om 5 ml water op te zuigen.



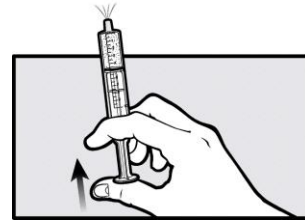
13. Houd de doseerspuit voor orale toediening met de opening naar boven gericht. Trek de zuiger langzaam naar beneden om lucht op te zuigen tot het maatstreepje van 9 ml op de spuit.



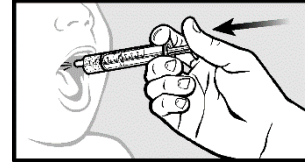
14. Laat het water ronddraaien met de opening van de doseerspuit voor orale toediening naar boven gericht, om eventueel geneesmiddel dat achtergebleven is op te nemen.



15. Houd de doseerspuit voor orale toediening met de opening naar boven gericht. Druk de zuiger langzaam naar boven om het grootste gedeelte van de lucht te verwijderen.



16. Stop de doseerspuit voor orale toediening in de mond van de patiënt. Druk de zuiger langzaam in om de volledige inhoud van de doseerspuit voor orale toediening toe te dienen.



17. Neem de doseerspuit voor orale toediening voorzichtig uit de mond van de patiënt.

Als de totale voorgeschreven dosis meer dan 10 mg is of bereid moet worden met meer dan 5 dispergeerbare tabletten, herhaalt u stap 2 tot 17 om de gewenste dosis te verkrijgen.

Schoonmaken

18. Vraag uw apotheker hoe de doseerspuit voor orale toediening moet worden weggegooid.
19. Was uw handen en droog ze af.

Instructies voor patiënten of zorgverleners bij het bereiden van de suspensie in een glaasje:

U heeft nodig:

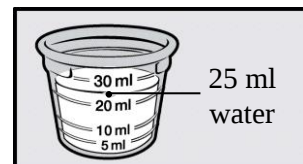
- De blister met Votubia dispergeerbare tabletten
- Een schaar om de blister te openen
- 1 glaasje (van hoogstens 100 ml)
- Een maatbeker van 30 ml om water af te meten
- Ongeveer 50 ml water om de suspensie te bereiden
- Een lepel om te roeren

Vorbereiding

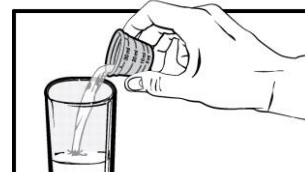
1. Was uw handen en droog ze af.

Water toevoegen

2. Voeg ongeveer 25 ml water toe met de maatbeker van 30 ml. Het hoeft niet exact 25 ml te zijn.



3. Giet het water van de maatbeker in het glaasje.



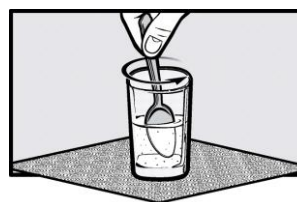
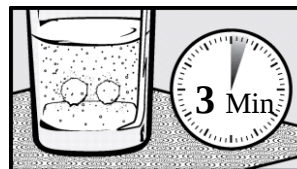
De dispergeerbare tabletten toevoegen

4. Gebruik de schaar om de blister langs de stippellijn te openen. Haal de dispergeerbare tabletten uit de blister.
5. Doe de dispergeerbare tabletten in het water.



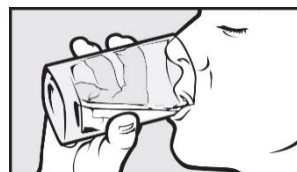
Het geneesmiddel mengen

6. Wacht 3 minuten tot de dispergeerbare tabletten volledig uiteen zijn gevallen.
7. Roer de inhoud van het glas zachtjes met een lepel en ga dan naar stap 8.



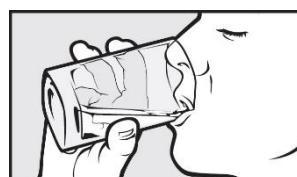
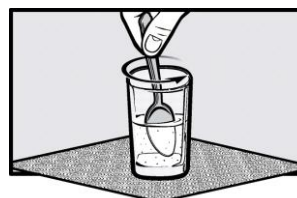
Het geneesmiddel innemen

8. De patiënt moet onmiddellijk alle orale suspensie in het glas opdrinken. Als de suspensie niet binnen 60 minuten gebruikt wordt, gooi deze dan weg en bereid een nieuwe suspensie.



Ervoor zorgen dat al het geneesmiddel volledig is ingenomen

9. Vul het glas opnieuw met dezelfde hoeveelheid water (ongeveer 25 ml). Roer de inhoud met de lepel om eventueel geneesmiddel dat op het glas en de lepel is achtergebleven op te nemen.
10. De patiënt moet het glas met de suspensie voor oraal gebruik volledig leegdrinken.
Als de totale voorgeschreven dosis meer dan 10 mg is of bereid moet worden met meer dan 5 dispergeerbare tabletten, herhaalt u stap 2 tot 10 om de volledige dosis te verkrijgen.



Schoonmaken

11. Was het glas en de lepel grondig met schoon water. Veeg het glas en de lepel af met een schone papieren handdoek. Bewaar ze op een droge, schone plaats tot de volgende keer.
12. Was uw handen en droog ze af.

