

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 2,5 mg tabletter
Votubia 5 mg tabletter
Votubia 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Votubia 2,5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 2,5 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 74 mg laktose.

Votubia 5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 149 mg laktose.

Votubia 10 mg tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 297 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Votubia 2,5 mg tabletter

Hvite til svakt gule, avlange tabletter som er ca. 10,1 mm lange og ca. 4,1 mm brede, med skrå kant og uten delestrek, merket med "LCL" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 5 mg tabletter

Hvite til svakt gule, avlange tabletter som er ca. 12,1 mm lange og ca. 4,9 mm brede, med skrå kant og uten delestrek, merket med "5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 10 mg tabletter

Hvite til svakt gule, avlange tabletter som er ca. 15,1 mm lange og ca. 6,0 mm brede, med skrå kant og uten delestrek, merket med "UHE" på den ene siden og "NVR" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nyreangiomyolipom assosiert med tuberøs sklerosekompleks (TSC)

Votubia er indisert ved behandling av voksne pasienter med nyreangiomyolipom assosiert med TSC med risiko for komplikasjoner (basert på faktorer som tumorstørrelse eller tilstedeværelse av aneurisme, eller tilstedeværelse av multiple eller bilaterale tumorer), men som ikke krever umiddelbar operasjon.

Dokumentasjonen er basert på analyser av endringer i totalt angiomyolipomvolum.

Subependymal gigantcelleastrocytom (SEGA) assosiert med TSC

Votubia er indisert ved behandling av voksne og pediatriske pasienter med SEGA assosiert med TSC med behov for terapeutisk intervensjon men som ikke kan opereres.

Dokumentasjonen er basert på analyser av endringer i SEGA-volum. Ytterlig klinisk fordel, slik som forbedring av sykdomsrelaterte symptomer har ikke blitt vist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Votubia bør initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter med TSC og terapeutisk legemiddelmonitorering.

Dosering

Nyreangiomyolipom assosiert med TSC

Den anbefalte dosen er 10 mg everolimus én gang daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Dersom en dose glemmes skal ikke pasienten ta en dobbelt dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

SEGA assosiert med TSC

Forsiktig dosetitrering kan være nødvendig for å oppnå optimal terapeutisk effekt. Hva som er tolerabel og effektiv dose vil variere fra pasient til pasient. Samtidig behandling med antiepileptika vil kunne påvirke metabolismen av everolimus og bidra til denne variasjonen (se pkt. 4.5).

Dosering er individuell og baseres på kroppsoverflate (BSA) ved hjelp av Dubois formel, der benevningen for vekt (W) er kg og benevningen for høyde (H) er cm:

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

Den anbefalte startdosen av Votubia ved behandling av pasienter med SEGA er 4,5 mg/m². En høyere startdose på 7 mg/m² er anbefalt for pasienter fra 1 år til under 3 år basert på farmakokinetiske simuleringer (se pkt. 5.2). Ulike styrker av Votubia tabletter kan kombineres for å oppnå ønsket dose.

Fullblodskonsentrasjoner av everolimus ved bunnivå bør undersøkes minst 1 uke etter behandlingsstart hos. Doseringen bør titreres slik at bunnkonsentrasjoner på 5 til 15 ng/ml oppnås. Dosen kan økes for å oppnå en høyere bunnkonsentrasjon innenfor målkonsentrasjonen for å få optimal effekt, sett i forhold til tolerabilitet.

Individuell dosering bør titreres ved å øke dosen trinnvis med 2,5 mg for å oppnå den ønskede bunnkonsentrasjonen for optimal klinisk respons. Effekt, sikkerhet, samtidig behandling, og den nåværende bunnkonsentrasjonen bør vurderes når dosetitrering planlegges. Individuell dosetitrering kan baseres på enkel beregning:

$$\text{Ny everolimusdose} = \text{nåværende dose} \times (\text{ønsket konsentrasjon} / \text{nåværende konsentrasjon})$$

For eksempel, en pasients nåværende dose basert på BSA er 2,5 mg med en steady state-konsentrasjon på 4 ng/ml. For å oppnå en ønsket konsentrasjon over nedre $C_{\min}$ -grense på 5 ng/ml, f.eks. 8 ng/ml, vil ny everolimusdose være 5 mg (en økning på 2,5 mg fra nåværende daglig dose). I de tilfeller hvor den endrede dosen ikke er et multiplum av 2,5 mg, bør det være avrundet til neste tilgjengelige tablettstyrke.

Doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter med SEGA er tilsvarende som for den voksne SEGA-populasjonen, med unntak av pasienter i intervallet fra 1 år til under 3 år, og de med nedsatt leverfunksjon (se avsnitt "Nedsatt leverfunksjon" nedenfor og pkt. 5.2).

SEGA-volum bør evalueres ca. 3 måneder etter behandlingsstart med Votubia, og påfølgende dosejusteringer må ta hensyn til endringer i SEGA-volum, tilhørende bunnkonsentrasjoner og tolerabilitet.

Når stabil dose er oppnådd, bør bunnkonsentrasjoner monitoreres så lenge behandlingen varer, hver 3. til 6. måned hos pasienter med endringer i BSA, eller hver 6. til 12. måned hos pasienter med stabil BSA.

Behandlingen bør fortsette så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Dersom en dose glemmes skal pasienten ikke ta en dobbelt dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

Dosejustering pga. bivirkninger

Det kan være nødvendig å redusere dosen og/eller midlertidig avbryte behandling med Votubia for å håndtere alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger. Ved Grad 1 bivirkninger er dosejustering vanligvis ikke nødvendig. Hvis dosereduksjon er nødvendig, er anbefalt dose omtrent 50 % lavere enn den forutgående daglige dosen. For dosereduksjoner under laveste tilgjengelige styrke bør dosering annenhver dag vurderes.

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for dosereduksjon ved spesifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

Tabell 1 Anbefalinger ved dosejustering av Votubia

Bivirkning	Alvorlighetsgrad¹	Dosejustering av Votubia
Ikke-infeksiøs pneumonitt	Grad 2	Vurder å avbryte behandlingen inntil symptomer forbedres til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandling med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere. Seponer behandlingen ved manglende forbedring innen 4 uker.
	Grad 3	Avbryt Votubia inntil symptomer forbedres til Grad ≤ 1. Vurder å starte opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere. Dersom toksisitet av Grad 3 gjenoppstår, vurder seponering.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Stomatitt	Grad 2	Midlertidig doseavbrytning til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med samme dose Votubia. Hvis stomatitten går tilbake til Grad 2, avbryt dosen til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 3	Midlertidig doseavbrytning til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Andre ikke-hematologiske toksisiteter (unntatt metabolske hendelser)	Grad 2	Hvis toksisiteten er tolererbar er ingen dosejustering nødvendig. Hvis toksisiteten blir utolererbar, avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med samme dose Votubia. Hvis toksisiteten går tilbake til Grad 2, avbryt Votubia til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1. Vurder å starte opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere. Dersom toksisitet av Grad 3 gjenoppstår, må seponering vurderes.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Metabolske hendelser (f.eks. hyperglykemi, dyslipidemi)	Grad 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 4	Seponer Votubia.

Trombocytopeni	Grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Start opp igjen med samme dose Votubia.
	Grad 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
Nøytropeni	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ingen dosejustering er nødvendig.
	Grad 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Start opp igjen med samme dose Votubia.
	Grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
Febril nøytropeni	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) og ingen feber. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 4	Seponer Votubia.

¹ Gradering er basert på National Cancer Institute (NCI) sine felles kriterier for terminologi ved uønskede hendelser (CTCAE) v3.0

Terapeutisk legemiddelmonitorering

Terapeutisk legemiddelmonitorering av blodkonsentrasjoner av everolimus vha. en validert metode **kreves** hos pasienter som behandles for SEGA. Bunnkonsentrasjoner bør måles minst 1 uke etter første dose, etter hver endring i dose eller legemiddelform, etter oppstart eller endring av samtidig administrerte CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4 og 4.5) eller etter enhver forandring i leverfunksjon (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunksjon" under og pkt. 5.2). Bunnkonsentrasjoner bør måles 2 til 4 uker etter oppstart eller endring av samtidig administrerte CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.4 og 4.5), siden den naturlige nedbrytningstiden av de induserte enzymene må tas i betraktning.

Terapeutisk legemiddelmonitorering av blodkonsentrasjoner av everolimus vha. en validert metode, er en **mulighet** som bør vurderes hos pasienter som behandles for nyreangiomyolipom assosiert med TSC (se pkt. 5.1) etter oppstart eller endring av samtidig administrerte CYP3A4-indusere eller hemmere (se pkt. 4.4 og 4.5) eller etter enhver forandring i leverfunksjon (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunksjon" under og pkt. 5.2).

Når det er mulig, bør samme analyse og laboratorium brukes for terapeutisk legemiddelmonitorering gjennom hele behandlingen.

Bytte legemiddelform

Votubia er tilgjengelig som to legemiddelformer: tabletter og dispergerbare tabletter. Votubia tabletter og Votubia dispergerbare tabletter kan **ikke** brukes om hverandre. De to legemiddelformene må ikke kombineres for å oppnå ønsket dose. Samme legemiddelform må brukes konsekvent, etter hva som er hensiktsmessig for indikasjonen som behandles.

Når man bytter legemiddelform skal dosen justeres til den nærmeste styrken i milligram for den nye legemiddelformen og bunnkonsentrasjonen av everolimus bør måles minst 1 uke senere (se avsnitt "Terapeutisk legemiddelmonitorering" over).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nyreangiomyolipom assosiert med TSC:

- Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A): anbefalt dose er 7,5 mg daglig.
- Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B): anbefalt dose er 5 mg daglig.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C): Votubia er kun anbefalt dersom ønsket effekt oppveier risikoen. I dette tilfellet må den daglige dosen ikke overskride 2,5 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosejusteringer bør gjøres dersom pasientens (Child-Pugh) status endres under behandlingen.

Pasienter med SEGA assosiert med TSC:

Pasienter < 18 år:

Votubia er ikke anbefalt til pasienter < 18 år som har SEGA og nedsatt leverfunksjon.

Pasienter ≥ 18 år:

- Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A): 75 % av den anbefalte startdosen beregnet ut ifra areal av BSA (avrundet til nærmeste styrke)
- Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B): 50 % av den anbefalte startdosen beregnet ut ifra areal av BSA (avrundet til nærmeste styrke)
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C): Votubia er kun anbefalt dersom mulig nytte oppveier risikoen. I så tilfelle, 25 % av dosen beregnet ut ifra areal av BSA (avrundet til nærmeste styrke) må ikke overskrides.

Bunnkonsentrasjoner av everolimus i alle blodceller skal måles minst 1 uke etter enhver forandring i leverfunksjon (Child-Pugh).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Votubia hos barn i alderen 0 til 18 år med nyreangiomyolipom assosiert med TSC uten SEGA har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet, effekt og farmakokinetisk profil av Votubia hos barn under 1 år med TSC og som har SEGA har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Resultater fra kliniske studier viste ingen påvirkning av Votubia på vekst og pubertal utvikling.

Administrasjonsmåte

Votubia skal tas oralt, én gang daglig, til samme tid hver dag, konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2). Votubia tabletter skal svelges hele med et glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Pasienter med TSC og som har SEGA og som ikke kan svelge tabletter, kan løse Votubia-tabletten(e) i et glass med ca. 30 ml vann ved å røre forsiktig til tabletten(e) er fullstendig oppløst (ca. 7 minutter), og innta blandingen umiddelbart. Etter at oppløsningen er drukket opp skal enhver rest bli refordelt i samme vannmengde og drikkes (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre rapamycinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke-infeksiøs pneumonitt

Ikke-infeksiøs pneumonitt er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert everolimus. Ikke-infeksiøs pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom) ble beskrevet som svært vanlig hos pasienter som bruker everolimus ved langt kommet nyrecellekarsinom (RCC) (se pkt. 4.8). Noen tilfeller var alvorlige, og i sjeldne tilfeller har fatalt utfall blitt observert. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske symptomer som hypoksi, pleural effusjon, hoste eller dyspné, og der infeksjoner, neoplastiske eller andre ikke-legemiddelrelaterte

årsaker har blitt ekskludert som følge av egnede undersøkelser. Der ikke-infeksiøs pneumonitt er en differensialdiagnose bør opportunistiske infeksjoner, som pneumocystis jiroveci (carinii), utelukkes (se avsnitt "Infeksjoner" nedenfor). Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye symptomer eller forverring av eksisterende respiratoriske symptomer.

Pasienter som utvikler radiologiske endringer som tyder på ikke-infeksiøs pneumonitt og som har få eller ingen symptomer, kan fortsette behandling med Votubia uten dosejustering. Dersom symptomene er moderate, bør man vurdere å avbryte behandlingen inntil symptomene bedres. Bruk av kortikosteroider kan være indisert. Behandling med Votubia kan startes igjen med en daglig dose som er ca. 50 % lavere enn det som ble gitt tidligere.

I tilfeller der symptomene på ikke-infeksiøs pneumonitt er alvorlige, bør behandling med Votubia avbrytes, og det kan være indikasjon for bruk av kortikosteroider inntil de kliniske symptomene forsvinner. Behandling med Votubia kan startes igjen med en daglig dose som er ca. 50 % lavere enn det som ble gitt tidligere, avhengig av de individuelle kliniske omstendighetene.

Hos pasienter med behov for bruk av kortikosteroider til behandling av ikke-infeksiøs pneumonitt, kan profylakse mot pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP) vurderes.

Infeksjoner

Everolimus har immunsuppressive egenskaper og kan predisponere pasienter for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoainfeksjoner, inkludert infeksjoner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose, candida eller pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP) og virusinfeksjoner inkludert reaktivering av hepatitt B virus, har blitt beskrevet hos pasienter som bruker everolimus. Noen av disse infeksjonene har vært alvorlige (f. eks. medført sepsis [inkludert septisk sjokk], respirasjons- eller leversvikt) og i noen tilfeller fatale hos voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.8).

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på den økte risikoen for infeksjoner ved bruk av Votubia. Allerede tilstedeværende infeksjoner bør behandles på hensiktsmessig måte og infeksjonen bør være ferdigbehandlet før behandling med Votubia igangsettes. Under behandling med Votubia, vær årvåken overfor symptomer og tegn på infeksjon. Dersom en infeksjon diagnostiseres må egnet behandling igangsettes umiddelbart, og avbrudd eller seponering av behandling med Votubia bør vurderes.

Dersom invasiv systemisk soppinfeksjon diagnostiseres, bør Votubia-behandlingen umiddelbart seponeres permanent, og pasienten bør gis egnet behandling mot soppinfeksjonen.

Tilfeller av pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP), noen med fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter som fikk everolimus. PJP/PCP kan være forbundet med samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler. Profylakse for PJP/PCP bør vurderes når samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler er nødvendig.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, anafylaksi, dyspné, rødme, brystmerter eller angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) har blitt observert med everolimus (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere

Pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere (f.eks. ramipril) kan ha økt risiko for angioødem (f.eks. opphovning i luftveier eller tunge, med eller uten pustevansker) (se pkt. 4.5).

Stomatitt

Stomatitt, inkludert munnsår og oral mukositt, er den vanligste rapporterte bivirkningen hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Stomatitt forekommer som regel innen de første 8 ukene av behandlingen. En enkeltarmet studie hos postmenopausale brystkreftpasienter behandlet med Afinitor (everolimus) og eksemestan antydte at en alkoholfri kortikosteroid oppløsning administrert som munnvann kan redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av stomatitt (se pkt. 5.1) de første 8 ukene av behandling. Behandling av stomatitt kan derfor inkludere profylaktisk (hos voksne) og/eller terapeutisk bruk av topikal behandling, med en alkoholfri kortikosteroid oppløsning som munnvann. Produkter som inneholder alkohol, hydrogenperoksid, jod og timianderivater bør imidlertid unngås da disse kan forverre tilstanden. Monitorering og behandling av soppinfeksjon er anbefalt, spesielt hos pasienter som behandles med steroider. Midler til behandling av soppinfeksjon bør ikke brukes med mindre en soppinfeksjon har blitt diagnostisert (se pkt. 4.5).

Blødning

Alvorlige tilfeller av blødninger, noen med fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med everolimus under onkologibehandling. Ingen alvorlige hendelser av nyreblødninger ble rapportert i TSC-behandling.

Forsiktighet anbefales hos pasienter som tar Votubia, spesielt ved samtidig behandling med virkestoff kjent for å påvirke blodplatefunksjonen eller som kan øke risikoen for blødning samt hos pasienter med tidligere blødningssykdommer. Helsepersonell og pasientene bør være på vakt for tegn eller symptomer på blødning gjennom hele behandlingsperioden spesielt hvis risikofaktorer for blødning er kombinert.

Tilfeller av nyresvikt

Det har blitt observert tilfeller av nyresvikt (inkludert akutt nyresvikt), noen med fatalt utfall, hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Nyrefunksjonen bør monitoreres, spesielt hos pasienter med tilleggsfaktorer som øker risikoen for ytterligere nedsatt nyrefunksjon.

Laboratorietester og monitorering

Nyrefunksjon

Økning av serumkreatinin, vanligvis svak, og proteinuri har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Måling av nyrefunksjon, inkludert måling av blod-urea-nitrogen (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, er anbefalt før man starter behandling med Votubia, og deretter periodisk.

Blodglukose

Hyperglykemi har blitt rapportert hos pasienter som får Votubia (se pkt. 4.8). Måling av fastende serumglukose er anbefalt før man starter behandling med Votubia, og deretter periodisk. Hyppigere målinger anbefales når Votubia gis sammen med andre legemidler som kan indusere hyperglykemi. Når det er mulig, bør optimal glykemisk kontroll oppnås før oppstart av Votubia-behandling.

Blodlipider

Dyslipidemi (inkludert hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi) har blitt rapportert i kliniske studier hos pasienter som får Votubia. Måling av blodkolesterol og triglyserider før oppstart, og deretter regelmessig under behandling med Votubia, i tillegg til administrasjon av dertil egnet medisinsk behandling, er også anbefalt.

Hematologiske parametere

Redusert hemoglobin, lymfocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Fullstendig blodtelling er anbefalt både før man starter behandling med Votubia og deretter periodisk.

Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler, P-glykoprotein (PgP), bør unngås. Dersom samtidig administrering av en **moderat** CYP3A4- og/eller PgP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, bør den kliniske tilstanden til pasienten overvåkes nøye. Monitorering av bunnkonsentrasjoner av everolimus og dosejusteringer av Votubia kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med **potente** CYP3A4/PgP-hemmere medfører en dramatisk økning i konsentrasjonen av everolimus i blod (se pkt. 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Votubia og **potente** hemmere anbefales derfor ikke.

Forsiktighet bør utvises når Votubia gis samtidig med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu på grunn av potensialet for legemiddelinteraksjoner. Dersom Votubia tas sammen med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivater av sekalealkaloider eller karbamazepin), bør pasienten monitoreres for uønskede hendelser som beskrevet i preparatomtalen til det oralt administrerte CYP3A4-substratet (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Votubia er ikke anbefalt til bruk hos pasienter:

- ≥ 18 år og samtidig alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) unntatt dersom mulig nytte oppveier risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).
- < 18 år med SEGA og samtidig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vaksiner

Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Votubia (se pkt. 4.5). For pediatriske pasienter med SEGA som ikke trenger øyeblikkelig behandling, anbefales det å fullføre barnevaksinasjonsprogrammet med levende virusvaksinasjoner i henhold til lokale retningslinjer for vaksinasjon før oppstart av behandling.

Komplikasjoner med sårheling

Svekket sårheling er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert Votubia. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Votubia i perioden før og etter en operasjon.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Komplikasjoner ved strålebehandling

Kraftige og alvorlige strålingsreaksjoner (slik som stråleindusert øsofagitt, stråleindusert pneumonitt og stråleindusert hudskade), inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert ved administrering av everolimus under, eller kort tid etter, strålebehandling. Hos pasienter som bruker everolimus i nær tidsmessig tilknytning til strålebehandling, bør det derfor utvises forsiktighet grunnet potensiering av toksisitet ved strålebehandling.

I tillegg har oppblussing av stråleinduserte hudreaksjoner (radiation recall syndrome, RRS) blitt rapportert hos pasienter som bruker everolimus og som tidligere har fått strålebehandling. Dersom RRS oppstår, bør midlertidig avbrudd eller seponering av behandling med everolimus vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og også et substrat og en moderat hemmer av PgP. Absorpsjon og påfølgende eliminering av everolimus kan derfor bli påvirket av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hemmer av CYP3A4 og en blandet hemmer av CYP2D6.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte hemmere og induktorer av CYP3A4 og PgP er listet i tabell 2 under.

CYP3A4- og PgP-hemmere øker konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er hemmere av CYP3A4 eller PgP kan øke konsentrasjonen av everolimus i blod ved å redusere metabolismen eller redusere effluks av everolimus fra tarmcellene.

CYP3A4- og PgP-induktorer reduserer konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er induktorer av CYP3A4 eller PgP kan redusere konsentrasjonen av everolimus i blod ved å øke metabolismen eller øke effluks av everolimus fra tarmceller.

Tabell 2 Effekt av andre virkestoffer på everolimus

Virkestoff etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/C _{max} Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)	Anbefalinger ved samtidig bruk
Potente CYP3A4/PgP-hemmere		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 ganger (variasjonsbredde 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 ganger (variasjonsbredde 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia og potente hemmere anbefales ikke.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Ikke studert. Stor økning i konsentrasjon av everolimus er forventet.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderate CYP3A4/PgP-hemmere		
Erytromycin	AUC ↑4,4 ganger variasjonsbredde 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 ganger (variasjonsbredde 0,9-3,5)	Vis forsiktighet når samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. <i>For pasienter med nyreangiomyolipom assosiert med TSC:</i> Dersom samtidig administrering av en moderat CYP3A4-hemmer eller PgP-hemmer er nødvendig, kan dosereduksjon til 5 mg eller 2,5 mg daglig vurderes. Det foreligger imidlertid ingen kliniske data med
Imatinib	AUC ↑ 3,7 ganger C _{max} ↑ 2,2 ganger	
Verapamil	AUC ↑3,5 ganger (variasjonsbredde 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 ganger (variasjonsbredde 1,3-3,8)	
Oral ciklosporin	AUC ↑2,7 ganger (variasjonsbredde 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 ganger (variasjonsbredde 1,3-2,6)	

Cannabidiol (PgP-hemmer)	AUC ↑2,5 ganger C _{max} ↑2,5 ganger	denne dosejusteringen. På grunn av variasjoner mellom ulike individer vil dosejusteringen ikke være optimal for alle. Nøye monitorering av bivirkninger er derfor anbefalt. Dersom behandling med en moderat hemmer avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 2 til 3 dager (gjennomsnittlig elimineringsstid for de vanligst brukte moderate hemmerene) før Votubia-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen (se også Terapeutisk legemiddelmonitorering under pkt. 4.2). <i>For pasienter med SEGA assosiert med TSC:</i> Dersom samtidig administrering av en moderat CYP3A4-hemmer eller PgP-hemmer er nødvendig, skal den daglige dosen reduseres med ca. 50 %. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig for å håndtere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4) Bunnkonsentrasjoner av everolimus bør måles minst 1 uke etter oppstart av en moderat CYP3A4-hemmer eller en PgP-hemmer. Dersom behandling med en moderat hemmer avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 2 til 3 dager (gjennomsnittlig elimineringsstid for de vanligst brukte moderate hemmerene) før Votubia-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen. Bunnkonsentrasjonen av everolimus bør sjekkes minst 1 uke seinere. (se pkt. 4.2 og 4.4).
Flukonazol	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Diltiazem		
Dronedaron		
Amprenavir, fosamprenavir	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Grapefruktjuice eller annen mat som påvirker CYP3A4/PgP	Ikke studert. Økt eksponering er forventet (effekten varierer mye).	Kombinasjonen bør unngås.
Potente og moderate CYP3A4-induktorer		
Rifampicin	AUC ↓63 % (variasjonsbredde 0-80 %) C _{max} ↓58 % (variasjonsbredde 10-70 %)	Unngå samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer. <i>For pasienter med nyreangiomyolipom assosiert med TSC:</i> Dersom samtidig administrering av en potent CYP3A4-induktor er nødvendig bør en økning av Votubia-dosen fra 10 mg daglig opp til 20 mg daglig vurderes med økning på 5 mg eller mindre av
Deksametason	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	Dersom samtidig administrering av en potent CYP3A4-induktor er nødvendig bør en økning av Votubia-dosen fra 10 mg daglig opp til 20 mg daglig vurderes med økning på 5 mg eller mindre av
Antiepileptika (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Efavirenz, nevirapin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	

		gangen. Økningen bør skje på dag 4 og dag 8 etter initiering av induktoren. Denne Votubia-dosen er ventet å justere AUC til det området som er observert uten induktorer. Det er imidlertid ingen kliniske data for denne dosejusteringen. Dersom behandling med induktoren avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 3 til 5 dager (rimelig tid for signifikant enzym de-induksjon) før Votubia-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen (se også Terapeutisk legemiddelmonitorering under pkt. 4.2). <i>For pasienter med SEGA assosiert med TSC:</i> Pasienter som samtidig behandles med potente CYP3A4-induktorer vil kunne behøve en høyere Votubia-dose for å oppnå den samme eksponeringen som pasienter som ikke bruker potente induktorer. Doseringen bør titreres opp til bunnkonsentrasjoner på 5 til 15 ng/ml. Dersom konsentrasjonene er lavere enn 5 ng/ml, kan daglig dose økes med 2,5 mg hver 2. uke, ved å sjekke bunnivå og vurdere tolerabiliteten før dosen økes. Tillegg av en annen sterk CYP3A4-induktor samtidig krever ikke nødvendigvis ytterligere dosejustering. Vurder bunnivået av everolimus 2 uker etter oppstart av tilleggsinduktoren. Juster dosen trinnvis med 2,5 mg hvis nødvendig for å opprettholde ønsket bunnkonsentrasjon. Seponering av én av flere sterke CYP3A4-induktorer krever ikke nødvendigvis ytterligere dosejustering. Vurder bunnivået av everolimus 2 uker etter seponering av én av flere sterke CYP3A4-induktorer. Dersom behandling med alle potente induktorer avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 3 til 5 dager (rimelig tid for signifikant enzym de-induksjon) før Votubia-dosen endres tilbake til det
--	--	--

		den var før den samtidige administreringen. Bunnkonsentrasjonen av everolimus bør sjekkes minst 2 til 4 uker senere, siden den naturlige nedbrytningstiden av de induserte enzymene må tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 4.4).
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ingen studier. Stor reduksjon i eksponering er forventet.	Preparater som inneholder johannesurt bør ikke brukes under behandling med everolimus.

Substanser som kan få endret plasmakonsentrasjon som følge av everolimus

Basert på *in vitro*-resultater er det lite sannsynlig at den systemiske konsentrasjonen som oppnås etter daglig dosering med 10 mg gitt oralt, medfører hemming av PgP, CYP3A4 og CYP2D6. Hemming av CYP3A4 og PgP i tarmen kan imidlertid ikke utelukkes. En interaksjonsstudie hos friske frivillige viste at samtidig administrering av en oral dose med midazolam, en sensitiv CYP3A-prøvesubstans, og everolimus resulterte i en 25 % økning av C_{max} for midazolam og en 30 % økning av $AUC_{(0-inf)}$ for midazolam. Effekten kommer antageligvis av at everolimus hemmer intestinal CYP3A4, og everolimus kan dermed påvirke biotilgjengeligheten av samtidig administrerte orale CYP3A4-substrater. En klinisk relevant effekt på eksponering av systemisk administrerte CYP3A4-substrater forventes imidlertid ikke (se pkt. 4.4).

I EXIST-3 (studie CRAD001M2304) økte everolimus pre-dosekonsentrasjoner av de antiepileptiske legemidlene karbamazepin, klobazam, og klobazabam-metabolitten N-desmetylklobazam med ca. 10 %. Økningen i pre-dosekonsentrasjoner for disse antiepileptiske legemidlene er ikke nødvendigvis klinisk signifikante men dosejustering for disse antiepileptiske legemidlene med smal terapeutisk indeks, f.eks. karbamazepin, kan vurderes. Everolimus hadde ingen innvirkning på pre-dosekonsentrasjoner for antiepileptika som er substrater for CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbammat og zonisamid).

Samtidig bruk av ACE-hemmere

Pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Vaksiner

Immunresponsen på vaksinasjon kan bli påvirket og derfor kan vaksinasjon være mindre effektivt under behandling med Votubia. Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Votubia. Eksempler på levende vaksiner er: intranasal influensa, meslinger, kuma, røde hunder, oral polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gulfeber, vannkopper og TY21a tyfoidfeber.

Strålebehandling

Potensering av toksisitet ved strålebehandling har blitt rapportert hos pasienter behandlet med everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke svært effektiv prevensjon (f.eks. hormonell prevensjonsmetode (oral, injeksjon eller implantat som ikke inneholder østrogen), progesteronbasert prevensjon, hysterektomi, tubarsterilisering, fullstendig avholdenhet, barrieremetoder, spiral [IUD], og/eller kvinnelig/mannlig sterilisering) under behandling med everolimus samt i inntil 8 uker etter avsluttet behandling.

Mannlige pasienter skal ikke forbys å forsøke å gjøre en kvinne gravid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av everolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert embryotoksisitet og føtotoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

Everolimus er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter skilles imidlertid everolimus og/eller metabolitter ut i melk (se pkt. 5.3). Kvinner som behandles med everolimus skal derfor ikke amme under behandling og 2 uker etter siste dose.

Fertilitet

Om everolimus har potensiale til å forårsake sterilitet hos menn og kvinner er ukjent. Sekundær amenoré og assosiert ubalanse i luteiniserende hormon (LH)/follikkelstimulerende hormon (FSH) har imidlertid blitt observert hos kvinnelige pasienter (se også pkt. 5.3 for prekliniske funn i det mannlige og kvinnelige reproduksjonssystemet). Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlige og kvinnelige fertilitet reduseres av behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Votubia har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever fatigue under behandling med Votubia.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte pivotale fase III-studier inkludert dobbeltblind og åpen behandlingsperiode og en ikke-randomisert, åpen, enkeltarmet fase II-studie bidro til den samlede sikkerhetsprofilen for Votubia (n = 612, inkludert 409 pasienter < 18 år; median varighet av eksponering var 36,8 måneder [variasjonsbredde 0,5 til 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Dette var en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert fase III-studie som sammenlignet tilleggsbehandling med lav og høy eksponering av everolimus (lav trough [LT] variasjonsbredde på 3-7 ng/ml [n = 117] og høy trough [HT] variasjonsbredde på 9-15 ng/ml [n = 130]) versus placebo (n = 119), hos pasienter med TSC og refraktære partielle anfall som fikk 1 til 3 antiepileptika. Den mediane varigheten av den dobbeltblinde perioden var 18 uker. Samlet median varighet av eksponeringen for Votubia (361 pasienter som tok minst én dose av everolimus) var 30,4 måneder (variasjonsbredde 0,5 til 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Dette var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie av everolimus (n = 79) versus placebo (n = 39) hos pasienter med enten TSC og nyreangiomyolipom (n = 113) eller sporadisk lymfoangiomyomatose (LAM) og nyreangiomyolipom (n = 5). Median varighet av blindet studiebehandling var 48,1 uker (variasjonsbredde 2 til 115) for pasienter som fikk Votubia og 45,0 uker (variasjonsbredde 9 til 115) for de som fikk placebo. Samlet median varighet av eksponeringen for Votubia (112 pasienter som tok minst én dose av everolimus) var 46,9 måneder (variasjonsbredde 0,5 til 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Dette var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie av everolimus (n = 78) versus placebo (n = 39) hos TSC-pasienter som har SEGA, uavhengig av alder. Median varighet av blindet studiebehandling var 52,2 uker (variasjonsbredde 24 til 89) for pasienter som fikk Votubia og 46,6 uker (variasjonsbredde 14 til

88) for pasienter som fikk placebo. Samlet median varighet av eksponeringen for Votubia (111 pasienter som tok minst én dose av everolimus) var 47,1 måneder (variasjonsbredde 1,9 til 58,3).

- CRAD001C2485: Dette var en prospektiv, åpen, enkeltarmet fase II-studie av everolimus hos pasienter med SEGA (n = 28). Median varighet av eksponeringen var 67,8 måneder (variasjonsbredde 4,7 til 83,2).

Uønskede hendelser som er vurdert å være forbundet med bruk av Votubia (bivirkninger), basert på gjennomgang og medisinsk vurdering av alle bivirkninger rapportert i de ovennevnte studiene, er beskrevet nedenfor.

De hyppigste bivirkningene (forekomst $\geq 1/10$) fra de samlede sikkerhetsdataene er (i synkende rekkefølge): stomatitt, pyreksi, nasofaryngitt, diaré, øvre luftveisinfeksjon, oppkast, hoste, utslett, hodepine, amenoré, akne, pneumoni, sinusitt, urinveisinfeksjon, uregelmessig menstruasjon, faryngitt, nedsatt appetitt, fatigue, hyperkolesterolemi og hypertensjon.

De hyppigste grad 3-4 bivirkningene (forekomst $\geq 1\%$) var pneumoni, stomatitt, amenoré, nøytropeni, pyreksi, uregelmessig menstruasjon, hypofosfatemi, diaré og cellulitt. Gradene følger CTCAE versjon 3.0 og 4.03.

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser hyppigheten av rapporterte bivirkninger basert på sammenslåtte data fra pasienter som fikk everolimus i de tre TSC-studiene (inkludert både dobbeltblind og åpen forlengelsesfase der det var aktuelt). Høyeste rapporterte frekvens vises. Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA organklasser. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Bivirkninger rapportert i TSC-studiene

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, pneumoni ^a , urinveisinfeksjon, sinusitt, faryngitt
Vanlige	Mellomørebetennelse, cellulitt, streptokokkfaryngitt, viral gastroenteritt, gingivitt
Mindre vanlige	Herpes zoster, sepsis, viral bronkitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Anemi, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hyperkolesterolemi
Vanlige	Hypertriglyseridemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni, aggresjon, irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Mindre vanlige	Smaksforstyrrelser
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Lymfødem

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste
Vanlige	Neseblødning, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Stomatitt ^b , diaré, brekninger
Vanlige	Forstoppelse, kvalme, magesmerter, flatulens, munnsmerter, gastritt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett ^c , akne
Vanlige	Tørr hud, acneiform dermatitt, pruritus, alopesi
Mindre vanlige	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært vanlige	Amenoré ^d , uregelmessig menstruasjon ^d
Vanlige	Menoragi, vaginablødning, ovariecyte
Mindre vanlige	Forsinket menstruasjon ^d
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi, fatigue
Undersøkelser	
Vanlige	Økning av laktatdehydrogenase i blod, økning av luteiniserende hormon i blod, vekttap
Mindre vanlige	Økning av follikkelstimulerende hormon i blod
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Ikke kjent ^e	Oppblussing av stråleindusert hudreaksjon (radiation recall syndrome), potensering av strålingsreaksjon
^a	Inkluderer pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP)
^b	Inkluderer (svært vanlige) stomatitt, munnsår, aftøse sår: (vanlige), sår på leppene, sår på tungen og (mindre vanlige) smerter i tannkjøttet, glossitt
^c	Inkluderer (svært vanlige) utslett; (vanlige) erytematøst utslett, erytem og (mindre vanlige) generalisert utslett, makulopapuløst utslett, flekkvis utslett
^d	Frekvens basert på antall kvinner fra 10 til 55 år under behandling i de samlede dataene
^e	Bivirkning identifisert etter markedsføring

Beskrivelse av uvalgte bivirkninger

I kliniske studier har everolimus blitt forbundet med alvorlige tilfeller av reaktivering av hepatitt B. Tilfeller med fatalt utfall har forekommet. Reaktivering av en infeksjon er en forventet reaksjon i løpet av perioder med immunsuppresjon.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av nyresvikt (inkludert fatalt utfall), proteinuri og økt serumkreatinin. Monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har everolimus blitt assosiert med blødningshendelser. I sjeldne tilfeller har fatale utfall blitt observert i onkologibehandling (se pkt. 4.4). Ingen alvorlige hendelser av nyreblødninger ble rapportert i TSC-behandling.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP), noen med fatalt utfall (se pkt. 4.4).

Ytterligere relevante bivirkninger som ble observert i kliniske onkologistudier og spontanrapportert etter markedsføring var hjertesvikt, lungeemboli, dyp venetrombose, svekket sårheling og hyperglykemi.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har angioødem blitt rapportert både med og uten samtidig bruk av ACE-hemmere (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

I den pivotale fase II-studien var 22 av 28 SEGA pasienter under 18 år og i den pivotale fase III-studien var 101 av 117 SEGA pasienter under 18 år. I den pivotale fase III-studien for pasienter med TSC og refraktære anfall var 299 av 366 pasienter under 18 år. Totalt sett var type, hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkninger som ble sett hos barn og ungdom var generelt de samme som ble sett hos voksne, med unntak av infeksjoner som ble rapportert med en høyere frekvens og alvorlighetsgrad hos barn under 6 år. Totalt 49 av 137 pasienter (36 %) i alderen < 6 år hadde grad 3/4 infeksjoner sammenlignet med 53 av 272 pasienter (19 %) i alderen 6 til < 18 år og 27 av 203 pasienter (13 %) i alderen ≥ 18 år. Det ble rapport to fatale tilfeller på grunn av infeksjon når 409 pasienter i alderen < 18 år ble behandlet med everolimus.

Eldre

I den onkologiske sikkerhetssammenstillingen var 37 % av pasientene behandlet med everolimus ≥ 65 år. Antallet onkologiske pasienter med en bivirkning som førte til avbrytning av everolimus var høyere hos pasienter ≥ 65 år (20 % versus 13 %). De mest vanlige bivirkningene som førte til avbrytning var pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom), fatigue, dyspné og stomatitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdose hos mennesker er svært begrenset. Enkeltdoser på opp til 70 mg har blitt gitt med akseptabel akutt tolerabilitet hos voksne pasienter.

Det er svært viktig å undersøke blodnivå av everolimus ved mistanke om overdosering. Generelle støttetiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdose. Everolimus anses ikke å kunne fjernes via dialyse i relevant grad (mindre enn 10 % ble fjernet i løpet av 6 timers hemodialyse).

Pediatrisk populasjon

Et begrenset antall pediatriske pasienter har blitt eksponert for doser over 10 mg/m²/dag. Det ble ikke rapportert noen tegn til akutt toksisitet ved disse tilfellene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EG02.

Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR ("mammalian target of rapamycin"). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer. Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Hemming av signalveien til mTORC1 påvirker translasjonen og syntesen av proteiner ved å redusere aktiviteten til S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og eukaryot elongeringsfaktor 4E-bindingsprotein (4EBP-1) som regulerer proteiner involvert i cellesyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus kan redusere nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Behandling med everolimus øker nivået av VEGF-A og reduserer nivået av VEGF-D hos pasienter med TSC. Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer og har vist seg å redusere glykolyse i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

To primære reguleringsfaktorer for mTORC1-signalisering er onkogensuppressorene tuberinsklerose-kompleks 1 & 2 (TSC1, TSC2). Tap av enten TSC1 eller TSC2 fører til forhøyet rheb-GTP-nivå, en GTPase tilhørende ras-familien, som interagerer med mTORC1-komplekset slik at det aktiveres. Aktivisering av mTORC1 setter i gang en nedadgående kinase-signaleringskaskade, inkludert aktivisering av S6 kinase. Ved TSC-syndrom vil inaktiverende mutasjoner i TSC1- eller TSC2-genet medføre dannelse av hamartomer i hele kroppen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nyreangiomyolipom assosiert med TSC

EXIST-2 (CRAD001M2302), en randomisert, kontrollert fase III-studie ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av Votubia hos pasienter med TSC og nyreangiomyolipom. Tilstedeværelse av minst en angiomyolipom ≥ 3 cm i lengste diameter ved bruk av CT/MRI (basert på lokal røntgenvurdering) var inklusjonskriteriet.

Det primære endepunktet for effekt var responsrate for angiomyolipomet basert på uavhengig sentral røntgenundersøkelse. Analysen ble stratifisert ved bruk av enzyminduserende antiepileptika ved randomisering (ja/nei).

Viktige sekundære endepunkt omfattet tid til progresjon av angiomyolipomet og responsrate for hudlesjoner.

Totalt ble 118 pasienter randomisert, 79 til 10 mg Votubia daglig og 39 til placebo. Median alder var 31 år (variasjonsbredde: 18 til 61 år, 46,6 % var < 30 år ved start), 33,9 % var menn og 89,0 % var kaukasiere. Ved start hadde 83,1 % av pasientene angiomyolipomer ≥ 4 cm (28,8 % ≥ 8 cm), 78,0 % hadde bilateral angiomyolipom, og 39,0 % hadde tidligere gjennomgått nyreemboliserende nefrektomi, 96,6 % hadde hudlesjoner ved baseline og 44,1 % hadde mål-SEGA'er (minst ett SEGA ≥ 1 cm i lengste diameter).

Resultatene viste at det primære endepunktet relatert til beste totale angiomyolipom respons ble nådd med beste samlede responsrater på 41,8 % (95 % KI: 30,8, 53,4) for Votubia-armen sammenlignet med 0 % (95 % KI: 0,0, 9,0) for placeboarmen ($p < 0,0001$) (tabell 4).

Pasientene som i utgangspunktet ble behandlet med placebo fikk lov til å gå over til everolimus ved tidspunktet for angiomyolipomprogresjon og ved erkjennelsen av at behandling med everolimus var bedre enn behandling med placebo. På tidspunktet for den endelige analysen (4 år etter den siste pasientrandomiseringen) var median varighet av eksponeringen for everolimus 204,1 uker (variasjonsbredde 2 til 278). Den beste samlede responsraten for angiomyolipom hadde økt til 58,0 % (95 % KI: 48,3, 67,3), mens andelen med stabil sykdomsrate var 30,4 % (tabell 4).

Hos pasienter behandlet med everolimus under studien, ble ingen tilfeller av angiomyolipomrelatert nefrektomi og kun en hendelse av nyreembolisering rapportert.

Tabell 4 EXIST-2 - Angiomyolipomrespons

	Primæranalyse ³			Endelig analyse ⁴
	Votubia n = 79	Placebo n = 39	p-verdi	Votubia n = 112
Primæranalyse				
Angiomyolipomresponsrate ¹	41,8	0	< 0,0001	58,0
² – %				
95 % KI	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
Beste angiomyolipomrespons – %				
Respons	41,8	0		58,0
Stabil sykdom	40,5	79,5		30,4
Progresjon	1,3	5,1		0,9
Ikke utredbar	16,5	15,4		10,7
¹	Basert på uavhengig sentral røntgenundersøkelse			
²	Angiomyolipomrespons ble bekreftet ved en repetert scanning. Respons ble definert som: ≥ 50 % reduksjon i totalt angiomyolipomvolum i forhold til baseline og fravær av nye angiomyolipom ≥ 1,0 cm i lengste diameter og ingen økning i nyrevolum > 20 % fra nadir, samt fravær av grad ≥ 2 angiomyolipomrelatert blødning.			
³	Primæranalyse for dobbeltblindet periode			
⁴	Endelig analyse inkluderer pasienter som gikk over fra placebogruppen; median varighet av eksponeringen for everolimus på 204,1 uker			

Vedvarende behandlingseffekter på angiomyolipom responsrate ble observert for alle subgruppene som ble vurdert (f.eks. bruk av enzyminduserende antiepileptika versus ikke bruk av enzyminduserende antiepileptika, kjønn, alder og etnisitet) ved den primære effektanalysen.

Ved den endelige analysen ble reduksjon i angiomyolipomvolum forbedret ved langtidsbehandling med Fotubia. I uke 12, 96 og 192 ble ≥ 30 % volumreduksjon observert i henholdsvis 75,0 %, 80,6 % og 85,2 % av de behandlede pasientene. Tilsvarende, ved samme tidspunkter, ble ≥ 50 % volumreduksjon observert i henholdsvis 44,2 %, 63,3 % og 68,9 % av de behandlede pasientene.

Median tid til angiomyolipomprogresjon var 11,4 måneder i placeboarmen og ble ikke nådd i everolimusarmen (HR 0,08; 95 % KI: 0,02, 0,37; p < 0,0001). Progresjon ble observert hos 3,8 % av pasientene i everolimusarmen sammenlignet med 20,5 % i placeboarmen. Estimert progresjonsfrie rater ved 6 måneder var 98,4 % for everolimusarmen og 83,4 % for placeboarmen. Ved den endelige analysen ble ikke median tid til angiomyolipomprogresjon nådd. Angiomyolipomprogresjon ble observert hos 14,3 % av pasientene. De estimerte angiomyolipomprogresjonsfrie ratene ved 24 måneder og 48 måneder var henholdsvis 91,6 % og 83,1 %.

Ved primæranalysen ble responsraten for hudforandringer 26,0 % (95 % KI: 16,6 37,2) for Fotubia-armen og 0 % (95 % KI: 0,0 9,5) for placeboarmen observert (p = 0,0002). Ved den endelige analysen hadde responsraten for hudforandringer økt til 68,2 % (95 % KI: 58,5, 76,9), hvorav én pasient rapporterte en bekreftet fullstendig klinisk hudlesjonsrespons og ingen pasienter opplevde progresjon av sykdom som beste respons.

I en eksplorativ analyse av TSC-pasienter med angiomyolipom som også hadde SEGA, var SEGA responsraten (andel pasienter med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i målvolum av lesjoner i fravær av progresjon) 10,3 % i everolimusarmen i primæranalysen (versus ingen rapporterte responser hos de 13 pasientene randomisert til placebo med en SEGA-lesjon ved baseline) og økt til 48,0 % i den endelige analysen.

Post-hoc undergruppeanalyser av EXIST 2 (studie CRAD001M2302) gjennomført på tidspunktet for primæranalysen viste at angiomyolipom responsraten ble redusert under grenseverdien på 5 ng/ml (tabell 5).

Tabell 5 EXIST-2 - Angiomyolipom responsrater ved tid-gjennomsnittlig C_{min} kategori ved primæranalysen

Tid-gjennomsnittlig C _{min} kategori	Antall pasienter	Responsrate	95 % konfidensintervall
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Forskjell ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ Forskjellen er “≤ 5 ng/ml” minus “> 5 ng/ml”

SEGA assosiert med TSC

Fase III-studie hos pasienter med SEGA

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie av Votubia vs. placebo ble utført hos pasienter med SEGA, uten hensyn til alder. Pasientene ble randomisert til å få enten Votubia eller placebo med en fordeling på 2:1. Kravet for å kunne delta i studien var at man hadde minst en SEGA-lesjon ≥ 1 cm i lengste diameter målt ved MR (basert på lokal røntgenvurdering). I tillegg var gjentatte røntgenfunn av SEGA-utvikling, tilstedeværelse av en ny SEGA-lesjon ≥ 1 cm i lengste diameter, eller ny eller forverret hydrocefalus nødvendig for å kunne delta i studien.

Det primære endepunktet for effekt var SEGA responsrate basert på en uavhengig sentral røntgenundersøkelse. Analysen ble stratifisert ved bruk av enzyminduserende antiepileptika ved randomisering (ja/nei).

Viktige sekundære endepunkt i hierarkisk testrekkefølge inkluderte absolutt endring i frekvens av totale krampehendelser per 24-timers EEG fra utgangspunktet til uke 24, tid til progresjon av SEGA og responsrate for hudlesjoner.

Totalt ble 117 pasienter randomisert, 78 til Votubia og 39 til placebo. De to behandlingsarmene ble godt balansert med tanke på demografi og sykdomskaraktistika ved utgangspunktet og tidligere behandlinger mot SEGA. I den totale populasjonen var 57,3 % av pasientene menn og 93 % var kaukasiere. Den mediane alderen for den totale populasjonen var 9,5 år (aldersbredde for Votubia-armen: 1,0 til 23,9; aldersbredde for placeboarmen: 0,8 til 26,6), 69,2 % av pasientene var i alderen 3 år til < 18 år og 17,1 % var < 3 år ved inkludering.

Blant de inkluderte pasientene hadde 79,5 % bilateral SEGA, 42,7 % hadde ≥ 2 målte SEGA-lesjoner, 25,6 % hadde redusert vekst, 9,4 % hadde tegn på at det hadde trengt dypt ned i cellevevet, 6,8 % hadde radiografiske tegn på hydrocefalus og 6,8 % hadde tidligere gjennomgått SEGA-relatert kirurgi. 94,0 % hadde hudlesjoner ved utgangspunktet og 37,6 % hadde renale angiomyolipomlesjoner (minst en angiomyolipom ≥ 1 cm i lengste diameter).

Median varighet av den blindede studiebehandlingen var 9,6 måneder (variasjonsbredde: 5,5 til 18,1) for pasienter som fikk Votubia og 8,3 måneder (variasjonsbredde: 3,2 til 18,3) for de som fikk placebo.

Resultater viste at Votubia var bedre enn placebo på beste totale SEGA-respons ($p < 0,0001$), som var det primære endepunktet. Responsrater var 34,6 % (95 % KI: 24,2, 46,2) for Votubia-armen sammenlignet med 0 % (95 % KI: 0,0, 9,0) for placeboarmen (tabell 6). I tillegg hadde alle 8 pasientene i Votubia-armen som hadde radiografiske tegn på hydrocefalus ved utgangspunktet, en reduksjon i ventrikkelvolum.

Pasientene som i utgangspunktet ble behandlet med placebo fikk lov til å gå over til everolimus ved tidspunktet for progresjon av SEGA og ved erkjennelsen av at behandling med everolimus var bedre enn behandling med placebo. Alle pasientene som fikk minst én dose av everolimus ble fulgt opp inntil seponering eller studien var avsluttet. På tidspunktet for den endelige analysen var median

varighet av eksponeringen 204,9 uker (variasjonsbredde: 8,1 til 253,7) blant disse pasientene. I den endelige analysen hadde den beste samlede responsraten av SEGA økt til 57,7 % (95 % KI: 47,9, 67,0).

Ingen pasienter trengte kirurgisk inngrep for SEGA i løpet av hele denne studien.

Tabell 6 EXIST-1 – SEGA-respons

	Primær analyse ³			Endelig analyse ⁴
	Votubia N = 78	Placebo N = 39	p-verdi	Votubia N = 111
SEGA responsrate ^{1, 2} - (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
95 % KI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Beste totale SEGA-respons - (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sykdom	62,8	92,3		39,6
Progresjon	0	7,7		0
Ikke evaluerbar	2,6	0		2,7

¹ ifølge uavhengig sentral røntgenundersøkelse

² SEGA-responser ble bekreftet med en gjentatt scanning. Responsen var definert som: ≥ 50 % reduksjon i mengden SEGA-volum sammenlignet med utgangspunktet, pluss ingen utvetydig forverring av lesjoner som ikke var mål-SEGA, pluss fravær av nye SEGA ≥ 1 cm i lengste diameter, pluss ingen ny eller forverret hydrocefalus.

³ Primær analyse for dobbeltblind periode

⁴ Endelig analyse inkluderer pasienter som går over fra placebogruppen; median varighet av eksponering for everolimus på 204,9 uker

Behandlingseffektene var konsistente på tvers av alle evaluerte undergrupper (dvs. bruk av enzyminduserende antiepileptika vs. ikke bruk av enzyminduserende antiepileptika, kjønn og alder) ved den primære analysen.

I løpet av den dobbeltblinde perioden, var reduksjon i volum av SEGA tydelig i løpet av de første 12 ukene av behandling med Fotubia: 29,7 % (22/74) av pasientene hadde ≥ 50 % reduksjon i volum og 73,0 % (54/74) hadde ≥ 30 % reduksjon i volum. Fortsatt reduksjon var tydelig ved uke 24, hvor 41,9 % (31/74) av pasientene hadde ≥ 50 % reduksjon og 78,4 % (58/74) av pasientene hadde ≥ 30 % reduksjon i SEGA volum.

I studien ble tumorrespons sett så tidlig som etter 12 uker hos populasjonen behandlet med everolimus (n = 111), inkludert pasienter som gikk over fra placebogruppen, og ble opprettholdt ved senere tidspunkter. Andelen av pasienter som oppnådde minst 50 % reduksjon i SEGA volum var 45,9 % (45/98) og 62,1 % (41/66) i uke 96 og 192 etter oppstart med everolimusbehandling. Tilsvarende var andelen pasienter som oppnådde minst 30 % reduksjon i SEGA volum 71,4 % (70/98) og 77,3 % (51/66) i uke 96 og 192 etter oppstart med everolimusbehandling.

Analyse av det første viktige sekundære endepunktet, endring i frekvens av krampehendelser, var ikke fullstendig og kunne derfor ikke formelt fastsettes som statistisk signifikant, selv om det ble sett positive resultater for de to påfølgende sekundære endepunktene (tid til progresjon av SEGA og responsrate for hudlesjoner).

Median tid til progresjon av SEGA, basert på en sentral røntgenvurdering, ble ikke oppnådd i noen av behandlingsarmene. Progresjon ble kun sett i placeboarmen (15,4 %; p = 0,0002). Estimerte progresjonsfrie verdier ved 6 måneder var 100 % for Fotubia-armen og 85,7 % for placeboarmen. Den langsiktige oppfølgingen av pasienter randomisert til everolimus og pasienter randomisert til placebo, som deretter gikk over til everolimus, viste varig respons.

På tidspunktet for den primære analysen viste Fotubia klinisk betydningsfulle forbedringer i respons på hudlesjoner (p = 0,0004), med responsrater på 41,7 % (95 % KI: 30,2, 53,9) for Fotubia-armen og

10,5 % (95 % KI: 2,9, 24,8) for placeboarmen. Ved den endelige analysen økte responsraten på hudlesjoner til 58,1 % (95 % KI: 48,1, 67,7).

Fase II-studie hos pasienter med SEGA

En prospektiv, åpen, enarmet fase II-studie (studie CRAD001C2485) ble utført for å undersøke sikkerhet og effekt av Votubia hos pasienter med SEGA. Radiologiske tegn på seriell SEGA-vekst var et inklusjonskrav.

Det primære effektendepunktet i den 6-måneders lange hoveddelen av behandlingsfasen var endring av SEGA-volum, vurdert av en uavhengig, sentral radiologisk enhet. Etter hoveddelen av behandlingsfasen ble pasientene tilbudt deltakelse i en forlengelsesfase hvor SEGA-volumet ble undersøkt hver 6.måned.

Totalt fikk 28 pasienter behandling med Votubia; median alder var 11 år (variasjonsbredde 3 til 34), 61 % menn, 86 % kaukasiere. Tretten pasienter (46 %) hadde en sekundær mindre SEGA, inkludert 12 i kontralateral ventrikkel.

Primært SEGA-volum var redusert ved måned 6 sammenlignet med utgangspunktet ($p < 0,001$ [tabell 7]). Ingen pasienter utviklet nye lesjoner, forverring av hydrocefalus eller økt intrakranielt trykk, og ingen trengte kirurgisk reseksjon eller annen behandling for SEGA.

Tabell 7 Endring i primært SEGA-volum over tid

SEGA-volum (cm ³)	Uavhengig sentral vurdering						
	Baseline n = 28	6 måneder n = 27	12 måneder n = 26	24 måneder n = 24	36 måneder n = 23	48 måneder n = 24	60 måneder n = 23
Primært tumorvolum							
Gjennomsnitt	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standard avvik)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Variasjon	0,49 - 14,2 3	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Reduksjon fra baseline							
Gjennomsnitt		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standard avvik)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Variasjon		0,06 - 6,2 5	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,71	0,00 - 10, 96	-0,74 - 9,84
Prosentvis reduksjon fra 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)
Ingen endring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Økning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robusthet og konsistens ved den primære analysen ble støttet av:

- endring av primært SEGA-volum, vurdert av den lokale studielegen ($p < 0,001$), hvor 75,0 % og 39,3 % av pasientene opplevde reduksjoner på henholdsvis ≥ 30 % og ≥ 50 %
- endring av totalt SEGA-volum, vurdert av en uavhengig, sentral enhet ($p < 0,001$) eller lokal vurdering av studielegen ($p < 0,001$).

Én pasient oppfylte de forhåndsbestemte kriteriene for behandlingssuksess (> 75 % reduksjon av SEGA-volum) og ble midlertidig tatt ut av studien. Ved neste vurdering etter 4,5 måneder ble det imidlertid sett ny vekst av SEGA og behandling ble gjenopptatt.

Langtidsoppfølging med en median varighet på 67,8 måneder (variasjon: 4,7 til 83,2) viste vedvarende effekt.

Andre studier

Stomatitt er den vanligste rapporterte bivirkningen hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.4 og 4.8). I en enkeltarmet studie etter markedsføring fikk postmenopausale kvinner med avansert brystkreft (n = 92) topikal behandling med deksametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri mikstur, oppløsning. Dette ble administrert som en munnskyll (4 ganger daglig de første 8 ukene) hos pasienter som startet behandling med Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) pluss eksemestan (25 mg/dag) for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av stomatitt. Forekomsten av Grad ≥ 2 stomatitt ved 8 uker var 2,4 % (n = 2/85 evaluerbare pasienter) som var lavere enn tidligere rapportert. Forekomsten av Grad 1 stomatitt var 18,8 % (n = 16/85) og ingen tilfeller av Grad 3 eller Grad 4 ble rapportert. Den samlede sikkerhetsprofilen i denne studien var forenlig med det som er fastslått i onkologien og ved (TSC) med unntak av noe økt forekomst av oral candidiasis som ble rapportert hos 2,2 % (n = 2/92) av pasientene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Votubia i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved angiomyolipom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Votubia i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved refraktær epilepsi i forbindelse med TSC (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos pasienter med langtkomne solide tumorer er maksimal konsentrasjon av everolimus ($C_{\max}$) nådd etter en median tid på 1 time etter daglig administrasjon av 5 og 10 mg everolimus i fastende tilstand eller med et lett fett-fritt måltid. $C_{\max}$ er doseproposjonal mellom 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hemmer av PgP.

Effekter av mat

Hos friske personer reduserte måltider med høyt fettinnhold systemisk eksponering av Votubia 10 mg tabletter (målt som AUC) med 22 % og maksimal blodkonsentrasjon $C_{\max}$ med 54 %. Måltider med lavt fettinnhold reduserte AUC med 32 % og $C_{\max}$ med 42 %.

Hos friske personer som tok en enkeltdose på 9 mg (3 x 3 mg) av Votubia dispergerbare tabletter i suspensjon, reduserte måltider med høyt fettinnhold AUC med 11,7 % og maksimal blodkonsentrasjon med 59,8 %. Måltider med lavt fettinnhold reduserte AUC med 29,5 % og $C_{\max}$ med 50,2 %.

Mat hadde imidlertid tilsynelatende ingen effekt på postabsorpsjonsfasens konsentrasjon/tid-profil 24 timer etter dosering for noen av doseringsformene.

Relativ biotilgjengelighet/bioekvivalens

I en studie av relativ biotilgjengelighet var $AUC_{0-\infty}$ for 5 x 1 mg everolimus tabletter gitt som en suspensjon i vann ekvivalent med 5 x 1 mg everolimus tabletter administrert som hele tabletter. $C_{\max}$ for 5 x 1 mg everolimus tabletter i suspensjon var 72 % av 5 x 1 mg everolimus hele tabletter.

I en bioekvivalensstudie var AUC_{0-inf} for 5 mg dispergerbar tablett gitt som en suspensjon i vann ekvivalent med 5 x 1 mg everolimus hele tabletter, og C_{max} for 5 mg dispergerbare tabletter i suspensjon var 64 % av 5 x 1 mg everolimus hele tabletter.

Distribusjon

Forholdet blod/plasma for everolimus, som er konsentrasjonsavhengig i området 5 til 5000 ng/ml, er 17 % til 73 %. Omtrent 20 % av everolimuskonsentrasjonen i blod foreligger i plasma hos kreftpasienter behandlet med 10 mg Votubia daglig. Binding til plasmaproteiner er ca. 74 % både hos friske personer og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med langtkomne solide tumorer var V_d 191 liter i det tilsynelatende sentrale kompartment og 517 liter i det tilsynelatende perifere kompartment.

Prekliniske studier hos rotter indikerer:

- Hurtig opptak av everolimus i hjernen etterfulgt av en langsom utpumping.
- At de radioaktive metabolittene av $[3H]$ everolimus ikke passerer blod-hjernebarrieren i signifikant grad.
- En doseavhengig overgang til hjernen for everolimus, noe som samsvarer med hypotesen om metning av effluksumpen i hjernens kapillære endotelceller.
- At samtidig administrering av PgP-hemmeren cyklosporin øker eksponeringen for everolimus i hjernebarken, som samsvarer med hemming av PgP i blod-hjernebarrieren.

Det finnes ingen kliniske data på distribusjon av everolimus i hjernen hos mennesker. Prekliniske studier på rotter viste distribusjon inn i hjernen etter både intravenøs og oral administrasjon.

Biotransformasjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og PgP. Etter oral administrasjon er everolimus hovedkomponenten som sirkulerer i humant blod. Seks hovedmetabolitter av everolimus er påvist i humant blod, inkludert tre monohydroksylerte metabolitter, to ringåpnede hydrolyse-produkter og et fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Disse metabolittene ble også påvist hos dyrearter brukt i toksisitetstudier og hadde ca. 100 ganger lavere aktivitet enn everolimus. Everolimus er derfor antatt å bidra til hovedandelen av den totale farmakologiske aktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig CL/F av everolimus etter daglig dose på 10 mg hos pasienter med langtkomne solide tumorer var 24,5 l/t. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for everolimus er ca. 30 timer.

Ingen spesifikke studier på utskillelse har blitt utført med kreftpasienter. Det er imidlertid data tilgjengelig fra studier med transplanterte pasienter. Etter administrasjon av en enkeltdose radioaktivt merket everolimus til pasienter som også ble behandlet med ciklosporin, ble 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces, mens 5 % ble utskilt i urinen. Modersubstansen ble ikke påvist i urin eller feces.

Steady-state farmakokinetikk

Etter administrasjon av everolimus til pasienter med langtkomne solide tumorer var steady-state $AUC_{0-\tau}$ doseproposjonal i intervallet 5 til 10 mg daglig dose. Steady-state ble nådd innen 2 uker. C_{max} er doseproposjonal mellom 5 mg og 10 mg. t_{max} oppnås 1-2 timer etter doseinntak. Det var en signifikant korrelasjon mellom $AUC_{0-\tau}$ og bunnkonsentrasjon ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerheten, tolerabiliteten og farmakokinetikken til Votubia ble evaluert i to orale enkeltdosestudier av Votubia tabletter hos 8 og 34 voksne personer med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

I den første studien var gjennomsnittlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) doblet i forhold til det som ble sett hos 8 personer med normal leverfunksjon.

I den andre studien ble 34 personer med ulik grad av nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normale personer, og det var da en 1,6 ganger, 3,3 ganger og 3,6 ganger økning i eksponering (dvs. AUC_{0-inf}) hos individer med henholdsvis lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

Simuleringer av flerdose farmakokinetikk støtter den anbefalte doseringen hos personer med nedsatt leverfunksjon basert på deres Child-Pugh status.

Basert på resultater fra de to studiene er dosejustering anbefalt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 170 pasienter med langtkomne solide tumorer, ble ingen signifikant påvirkning av kreatininclearance (25-178 ml/min) målt på CL/F for everolimus. Nedsatt nyrefunksjon etter transplantasjon (kreatininclearance fra 11 til 107 ml/min) påvirket ikke farmakokinetikken til everolimus hos transplanterte pasienter.

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter med SEGA var C_{min} for everolimus omtrent doseproposjonal innenfor doseområdet fra 1,35 mg/m² til 14,4 mg/m².

Hos pasienter med SEGA i alderen < 10 år og 10-18 år, var verdiene for geometrisk gjennomsnittlig C_{min} normalisert til mg/m² doser, henholdsvis 54 % og 40 % lavere enn de som ble sett hos voksne (> 18 år), noe som tyder på at clearance av everolimus er høyere hos yngre pasienter. Begrensede data fra pasienter < 3 år (n = 13) viser at BSA-normalisert clearance er ca. to ganger høyere hos pasienter med lav BSA (BSA på 0,556 m²) enn hos voksne. Det antas derfor at steady state kan oppnås tidligere hos pasienter < 3 år (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger).

Farmakokinetikken til everolimus har ikke blitt undersøkt hos pasienter yngre enn 1 år. Det er imidlertid rapportert at aktiviteten av CYP3A4 er redusert ved fødselen og øker i løpet av første leveår, hvilket kan påvirke clearance hos denne pasientgruppen.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 111 pasienter med SEGA i intervallet fra 1,0 til 27,4 år (inkludert 18 pasienter i alderen 1 til under 3 år med BSA 0,42 m² til 0,74 m²) viste at BSA-normalisert clearance generelt er høyere hos yngre pasienter. Populasjonsfarmakokinetiske modellsimuleringer viste at en startdose på 7 mg/m² ville være nødvendig for å oppnå C_{min} i området 5 til 15 ng/ml hos pasienter yngre enn 3 år. En høyere startdose på 7 mg/m² er derfor anbefalt for pasienter i alderen 1 til under 3 år med SEGA (se pkt. 4.2).

Eldre

I en populasjonsfarmakokinetisk vurdering av kreftpasienter, ble det ikke påvist at alder (27-85 år) hadde signifikant påvirkning på oral clearance av everolimus.

Etnisk bakgrunn

Oral clearance (CL/F) er tilsvarende hos japanske og kaukasiske kreftpasienter med tilsvarende leverfunksjon. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser, er oral clearance (CL/F) i gjennomsnitt 20 % høyere hos svarte transplanterte pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til everolimus ble vurdert hos mus, rotter, minigriser, aper og kaniner. Målorganene var i hovedsak reproduksjonssystem (degenerasjon av testistubuli, redusert spermieantall i bitestiklene og atrofi av livmor) hos hanner og hunner i flere arter; lunger (økt antall alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolisering av eksokrine celler hos henholdsvis aper og minigriser, og degenerering av øyceller hos aper) og øyne (fortetninger i linsens fremre suturlinje) kun hos rotter. Mindre endringer i nyre ble sett hos rotter (forverring av aldersrelatert lipofuscin i tubulært epitel, økt hydronefroser) og mus (forverring av tidligere skader). Det var ingen indikasjon på nyretoksisitet hos aper og minigriser.

Everolimus viste seg å spontant forverre bakgrunnssykdommer (kronisk myokarditt hos rotter, coxsackie-virusinfeksjon i plasma og hjerte hos aper, koksidiøse i gastrointestinaltrakten hos minigriser, hudlesjoner hos mus og aper). Disse funnene ble generelt observert ved systemisk eksponering innenfor terapeutisk nivå eller over, med unntak av funnene hos rotte, som forekom under terapeutisk nivå på grunn av høy fordeling til vev.

I en fertilitetsstudie med hannrotter ble testiklenes morfologi påvirket ved 0,5 mg/kg og over, og spermimotilitet, antall spermier og plasmanivå av testosteron ble redusert ved 5 mg/kg, som er innenfor det terapeutiske området, og medførte redusert fertilitet hos hannene. Det ble påvist reversibilitet.

I forplantningsstudier hos dyr ble ikke hunnens fertilitet påvirket. Orale doser med everolimus til hunnrotter på $\geq 0,1$ mg/kg (ca. 4 % av $AUC_{0-24\text{ timer}}$ hos pasienter som får en daglig dose på 10 mg) resulterte imidlertid i en økning i pre-implantasjonstap.

Everolimus krysset placenta og var toksisk for fosteret. Hos rotter forårsaket everolimus embryo/foster-toksisitet ved systemisk eksponering under terapeutisk nivå. Dette ble vist ved mortalitet og redusert fostervekt. Forekomsten av skjelettendringer og malformasjoner (f.eks. spaltet sternum) økte ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner ble embryotoksisitet vist ved en økning i sen resorpsjon.

I toksisitetsstudier på juvenile rotter omfattet systemisk toksisitet redusert kroppsvekt, matinntak og forsinket oppnåelse av visse utviklingsmessige milepæler, med full eller delvis bedring etter avsluttet dosering. Med unntak av funn på linser hos rotter (hvor yngre dyr syntes å være mer mottakelige) ser det ikke ut til å være noen signifikant forskjell i følsomhet for bivirkninger av everolimus hos juvenile dyr sammenlignet med voksne dyr. En toksisitetsstudie på juvenile aper viste ingen relevant toksisitet.

Gentoksisitetsstudier som dekket relevante gentoksisitetsendepunkter, viste ingen tegn på klastogen eller mutagen virkning. Administrasjon av everolimus i opptil 2 år indikerte ikke onkogenet potensiale hos mus og rotter opp til høyeste dose, tilsvarende henholdsvis 4,3 og 0,2 ganger estimert klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Butylert hydroksytoluen (E321)
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Krysspovidon type A
Laktose, vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforert endoseblister av aluminium/polyamid/aluminium/PVC som inneholder 10 x 1 tabletter.

Votubia 2,5 mg tabletter

Pakninger inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Votubia 5 mg tabletter

Pakninger inneholder 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Votubia 10 mg tabletter

Pakninger inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det er ikke kjent i hvilken grad everolimus absorberes ved topikal eksponering. Omsorgspersoner oppfordres derfor til å unngå kontakt med suspensjonen. Hendene bør vaskes grundig før og etter tilberedning av suspensjonen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Votubia 2,5 mg tabletter

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tabletter

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tabletter

EU/1/11/710/006-008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 2011

Dato for siste fornyelse: 23. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter
Votubia 2 mg dispergerbare tabletter
Votubia 3 mg dispergerbare tabletter
Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder 0,98 mg laktose.

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter

Hver dispergerbare tablett inneholder 2 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder 1,96 mg laktose.

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter

Hver dispergerbare tablett inneholder 3 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder 2,94 mg laktose.

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

Hver dispergerbare tablett inneholder 5 mg everolimus.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder 4,90 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett.

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter

Hvite til svakt gulaktige, runde, flate tabletter på ca. 7,1 mm i diameter, med skrå kant og uten delestrek, merket med "D1" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter

Hvite til svakt gulaktige, runde, flate tabletter på ca. 9,1 mm i diameter, med skrå kant og uten delestrek, merket med "D2" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter

Hvite til svakt gulaktige, runde, flate tabletter på ca. 10,1 mm i diameter, med skrå kant og uten delestrek, merket med "D3" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

Hvite til svakt gulaktige, runde, flate tabletter på ca. 12,1 mm i diameter, med skrå kant og uten delestrek, merket med "D5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Refraktære anfall assosiert med tuberøs sklerosekompleks (TSC)

Votubia er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter fra 2 år og eldre hvis refraktære partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering, er assosiert med TSC.

Subependymal gigantcelleastrocytom (SEGA) assosiert med TSC

Votubia er indisert ved behandling av voksne og pediatriske pasienter med SEGA assosiert med TSC med behov for terapeutisk intervensjon men som ikke kan opereres.

Dokumentasjonen er basert på analyser av endringer i SEGA-volum. Ytterlig klinisk fordel, slik som forbedring av sykdomsrelaterte symptomer har ikke blitt vist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Votubia bør initieres av en lege med erfaring i behandling av pasienter med TSC og terapeutisk legemiddelmonitorering.

Dosering

Forsiktig dosetitrering kan være nødvendig for å oppnå optimal terapeutisk effekt. Hva som er tolerabel og effektiv dose vil variere fra pasient til pasient. Samtidig behandling med antiepileptika vil kunne påvirke metabolismen av everolimus og bidra til denne variasjonen (se pkt. 4.5).

Dosering er individuell og baseres på kroppsoverflate (BSA) ved hjelp av Dubois formel, der benevningen for vekt (W) er kg og benevningen for høyde (H) er cm:

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

Startdose og ønskede bunnkonsentrasjoner ved SEGA assosiert med TSC

Den anbefalte startdosen av Votubia for behandling av pasienter med SEGA er 4,5 mg/m². En høyere startdose på 7 mg/m² er anbefalt for pasienter fra 1 år til under 3 år basert på farmakokinetiske simuleringer (se pkt. 5.2). Ulike styrker av Votubia dispergerbare tabletter kan kombineres for å oppnå ønsket dose.

Doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter med SEGA er tilsvarende som for den voksne SEGA-populasjonen, med unntak av pasienter i intervallet fra 1 år til under 3 år, og de med nedsatt leverfunksjon (se avsnitt "Nedsatt leverfunksjon" nedenfor og pkt. 5.2).

Startdose og ønskede bunnkonsentrasjoner ved TSC med refraktære anfall

Den anbefalte startdosen av Votubia for behandling av pasienter med anfall er vist i tabell 1. Ulike styrker av Votubia dispergerbare tabletter kan kombineres for å oppnå ønsket dose.

Tabell 1 Votubia startdose for pasienter med TSC og refraktære anfall

Alder	Startdose uten samtidig administrering med CYP3A4/PgP-induktor	Startdose med samtidig administrering av CYP3A4/PgP-induktor
< 6 år	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 år	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Doseringsanbefalinger hos pediatriske pasienter med anfall er de samme som hos den voksne populasjonen, bortsett fra i aldersgruppen fra 2 år til under 6 år (se tabell 1 ovenfor), og hos de med nedsatt leverfunksjon (se avsnitt “Nedsatt leverfunksjon” under, samt pkt. 5.2).

Dosemonitorering

Bunnkonsentrasjoner av everolimus i alle blodceller bør måles minst 1 uke etter behandlingsstart hos pasienter. Doseringen bør titreres slik at bunnkonsentrasjoner på 5 til 15 ng/ml oppnås. Dosen kan økes for å oppnå en høyere bunnkonsentrasjon innenfor målkonsentrasjonen for å få optimal effekt, sett i forhold til tolerabilitet.

Titring

Individuell dosering bør titreres ved å øke dosen trinnvis med 1 til 4 mg for å oppnå den ønskede bunnkonsentrasjonen for optimal klinisk respons. Effekt, sikkerhet, samtidig behandling, og den nåværende bunnkonsentrasjonen bør vurderes når dosetitrering planlegges. Individuell dosetitrering kan baseres på enkel beregning:

$$\text{Ny everolimusdose} = \text{nåværende dose} \times (\text{ønsket konsentrasjon} / \text{nåværende konsentrasjon})$$

For eksempel, en pasients nåværende dose basert på BSA er 4 mg med en steady state-konsentrasjon på 4 ng/ml. For å oppnå en ønsket konsentrasjon over nedre C_{min}-grense på 5 ng/ml, f.eks. 8 ng/ml, vil ny everolimusdose være 8 mg (en økning på 4 mg fra nåværende daglig dose).

Langtidsmonitorering

For pasienter med TSC som har SEGA, bør SEGA-volum evalueres ca. 3 måneder etter behandlingsstart med Votubia, og påfølgende dosejusteringer må ta hensyn til endringer i SEGA-volum, tilhørende bunnkonsentrasjoner og tolerabilitet.

For pasienter med TSC som har SEGA og pasienter med TSC og refraktære anfall, bør bunnkonsentrasjoner monitoreres så lenge behandlingen varer, når stabil dose er oppnådd. Målingene utføres hver 3. til 6. måned hos pasienter med endringer i BSA, eller hver 6. til 12. måned hos pasienter med stabil BSA.

Behandlingen bør fortsette så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Dersom en dose glemmes skal pasienten ikke ta en dobbelt dose, men ta den neste forskrevne dosen som vanlig.

Dosejustering pga. bivirkninger

Det kan være nødvendig å redusere dosen og/eller midlertidig avbryte behandling med Votubia for å håndtere alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger. Ved Grad 1 bivirkninger er dosejustering vanligvis ikke nødvendig. Hvis dosereduksjon er nødvendig, er anbefalt dose omtrent 50 % lavere enn den forutgående daglige dosen. For dosereduksjoner under laveste tilgjengelige styrke bør dosering annenhver dag vurderes.

Tabell 2 oppsummerer anbefalinger for dosereduksjon ved spesifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4).

Tabell 2 Anbefalinger ved dosejustering av Votubia

Bivirkning	Alvorlighetsgrad¹	Dosejustering av Votubia
Ikke-infeksiøs pneumonitt	Grad 2	Vurder å avbryte behandlingen inntil symptomer forbedres til Grad ≤ 1. Start opp igjen behandling med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere. Seponer behandlingen ved manglende forbedring innen 4 uker.
	Grad 3	Avbryt Votubia inntil symptomer forbedres til Grad ≤ 1. Vurder å starte opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere. Dersom toksisitet av Grad 3 gjenoppstår, vurder seponering.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Stomatitt	Grad 2	Midlertidig doseavbrytning til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med samme dose Votubia. Hvis stomatitten går tilbake til Grad 2, avbryt dosen til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 3	Midlertidig doseavbrytning til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Andre ikke-hematologiske toksisiteter (unntatt metabolske hendelser)	Grad 2	Hvis toksisiteten er tolererbar er ingen dosejustering nødvendig. Hvis toksisiteten blir utolererbar, avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med samme dose Votubia. Hvis toksisiteten går tilbake til Grad 2, avbryt Votubia til forbedring til Grad ≤ 1. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1. Vurder å starte opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere. Dersom toksisitet av Grad 3 gjenoppstår, må seponering vurderes.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Metabolske hendelser (f.eks. hyperglykemi, dyslipidemi)	Grad 2	Ingen dosejustering er nødvendig.
	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 4	Seponer Votubia.
Trombocytopeni	Grad 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Start opp igjen med samme dose Votubia.
	Grad 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.

Nøytropeni	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ingen dosejustering er nødvendig.
	Grad 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Start opp igjen med samme dose Votubia.
	Grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
Febril nøytropeni	Grad 3	Avbryt dosen midlertidig til forbedring til Grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) og ingen feber. Start opp igjen med Votubia med ca. 50 % lavere daglig dose enn den gitt tidligere.
	Grad 4	Seponer Votubia.
¹ Gradering er basert på National Cancer Institute (NCI) sine felles kriterier for terminologi ved uønskede hendelser (CTCAE) v3.0		

Terapeutisk legemiddelmonitorering

Terapeutisk legemiddelmonitorering av blodkonsentrasjoner av everolimus vha. en validert metode **kreves**. Bunnkonsentrasjoner bør måles minst 1 uke etter første dose, etter hver endring i dose eller legemiddelform, etter oppstart eller endring av samtidig administrerte CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4 og 4.5) eller etter enhver forandring i leverfunksjon (Child-Pugh) (se "Nedsatt leverfunksjon" under og pkt. 5.2). Bunnkonsentrasjoner bør måles 2 til 4 uker etter oppstart eller endring av samtidig administrerte CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.4 og 4.5), siden den naturlige nedbrytningstiden av de induserte enzymene må tas i betraktning. Når det er mulig, bør samme analyse og laboratorium brukes for terapeutisk legemiddelmonitorering gjennom hele behandlingen.

Bytte legemiddelform

Votubia er tilgjengelig som to legemiddelformer: tabletter og dispergerbare tabletter. Votubia tabletter og Votubia dispergerbare tabletter kan **ikke** brukes om hverandre. De to legemiddelformene må ikke kombineres for å oppnå ønsket dose. Samme legemiddelform må brukes konsekvent, etter hva som er hensiktsmessig for indikasjonen som behandles.

Når man bytter legemiddelform skal dosen justeres til den nærmeste styrken i milligram for den nye legemiddelformen og bunnkonsentrasjonen av everolimus bør måles minst 1 uke senere (se avsnitt "Terapeutisk legemiddelmonitorering" over).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter < 18 år:

Votubia er ikke anbefalt til pasienter < 18 år som har SEGA eller refraktære anfall og nedsatt leverfunksjon.

Pasienter ≥ 18 år:

- Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A): 75 % av den anbefalte startdosen beregnet ut ifra areal av BSA (avrundet til nærmeste styrke)
- Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B): 50 % av den anbefalte startdosen beregnet ut ifra areal av BSA (avrundet til nærmeste styrke)
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C): Votubia er kun anbefalt dersom mulig nytte oppveier risikoen. I så tilfelle, 25 % av dosen beregnet ut ifra areal av BSA (avrundet til nærmeste styrke) må ikke overskrides.

Bunnkonsentrasjoner av everolimus i alle blodceller skal måles minst 1 uke etter enhver forandring i leverfunksjon (Child-Pugh).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet, effekt og farmakokinetisk profil av Votubia hos barn under 1 år med TSC og som har SEGA har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1 og 5.2).

Sikkerhet, effekt og farmakokinetisk profil av Votubia har ikke blitt fastslått hos barn under 2 år med TSC og refraktære anfall. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Resultater fra kliniske studier viste ingen påvirkning av Votubia på vekst og pubertal utvikling.

Administrasjonsmåte

Votubia skal tas oralt, én gang daglig, til samme tid hver dag, konsekvent enten med eller uten mat (se pkt. 5.2).

Votubia dispergerbare tabletter skal kun tas som suspensjon og må ikke svelges hele, tygges eller knuses. Suspensjonen kan klargjøres enten i en oral sprøyte eller i et lite glass. Det er viktig å være påpasselig med at hele dosen inntas.

Suspensjonen må administreres umiddelbart etter at den er klargjort. Dersom den ikke er administrert i løpet av 30 minutter etter den er klargjort ved bruk av en oral sprøyte eller 60 minutter ved bruk av et lite glass, må suspensjonen kastes og en ny suspensjon må klargjøres (se pkt. 6.3). Kun vann skal brukes som væske.

For mer informasjon om håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, rapamycinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke-infeksiøs pneumonitt

Ikke-infeksiøs pneumonitt er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert everolimus. Ikke-infeksiøs pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom) ble beskrevet som svært vanlig hos pasienter som bruker everolimus ved langtømmet nyrecellekarsinom (RCC) (se pkt. 4.8). Noen tilfeller var alvorlige, og i sjeldne tilfeller har fatalt utfall blitt observert. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske symptomer som hypoksi, pleural effusjon, hoste eller dyspné, og der infeksjoner, neoplastiske eller andre ikke-legemiddelrelaterte årsaker har blitt ekskludert som følge av egnede undersøkelser. Der ikke-infeksiøs pneumonitt er en differensialdiagnose bør opportunistiske infeksjoner, som pneumocystis jiroveci (carinii), utelukkes (se avsnitt "Infeksjoner" nedenfor). Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye symptomer eller forverring av eksisterende respiratoriske symptomer.

Pasienter som utvikler radiologiske endringer som tyder på ikke-infeksiøs pneumonitt og som har få eller ingen symptomer, kan fortsette behandling med Votubia uten dosejustering. Dersom symptomene er moderate, bør man vurdere å avbryte behandlingen inntil symptomene bedres. Bruk av kortikosteroider kan være indisert. Behandling med Votubia kan startes igjen med en daglig dose som er ca. 50 % lavere enn det som ble gitt tidligere.

I tilfeller der symptomene på ikke-infeksiøs pneumonitt er alvorlige, bør behandling med Votubia avbrytes, og det kan være indikasjon for bruk av kortikosteroider inntil de kliniske symptomene

forsvinner. Behandling med Votubia kan startes igjen med en daglig dose som er ca. 50 % lavere enn det som ble gitt tidligere, avhengig av de individuelle kliniske omstendighetene.

Hos pasienter med behov for bruk av kortikosteroider til behandling av ikke-infeksiøs pneumonitt, kan profylakse mot pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP) vurderes.

Infeksjoner

Everolimus har immunsuppressive egenskaper og kan predisponere pasienter for bakterie-, sopp-, virus- eller protozoainfeksjoner, inkludert infeksjoner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokale og systemiske infeksjoner, inkludert pneumoni, andre bakterielle infeksjoner, invasive soppinfeksjoner som aspergillose, candida eller pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP) og virusinfeksjoner inkludert reaktivering av hepatitt B virus, har blitt beskrevet hos pasienter som bruker everolimus. Noen av disse infeksjonene har vært alvorlige (f. eks. medført sepsis [inkludert septisk sjokk], respirasjons- eller leversvikt) og i noen tilfeller fatale hos voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.8).

Leger og pasienter bør være oppmerksomme på den økte risikoen for infeksjoner ved bruk av Votubia. Allerede tilstedeværende infeksjoner bør behandles på hensiktsmessig måte og infeksjonen bør være ferdigbehandlet før behandling med Votubia igangsettes. Under behandling med Votubia, vær årvåken overfor symptomer og tegn på infeksjon. Dersom en infeksjon diagnostiseres må egnet behandling igangsettes umiddelbart, og avbrudd eller seponering av behandling med Votubia bør vurderes.

Dersom invasiv systemisk soppinfeksjon diagnostiseres, bør Votubia-behandlingen umiddelbart seponeres permanent, og pasienten bør gis egnet behandling mot soppinfeksjonen.

Tilfeller av pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP), noen med fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter som fikk everolimus. PJP/PCP kan være forbundet med samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler. Profylakse for PJP/PCP bør vurderes når samtidig bruk av kortikosteroider eller andre immunsuppressive midler er nødvendig.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Hypersensitivitetsreaksjoner manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, anafylaksi, dyspné, rødme, brystmerter eller angioødem (f.eks. hevelse i luftveiene eller tungen, med eller uten svekket respirasjon) har blitt observert med everolimus (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere

Pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere (f.eks. ramipril) kan ha økt risiko for angioødem (f.eks. opphovning i luftveier eller tunge, med eller uten pustevansker) (se pkt. 4.5).

Stomatitt

Stomatitt, inkludert munnsår og oral mukositt, er den vanligste rapporterte bivirkningen hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Stomatitt forekommer som regel innen de første 8 ukene av behandlingen. En enkeltarmet studie hos postmenopausale brystkreftpasienter behandlet med Afinitor (everolimus) og eksemestan antydte at en alkoholfri kortikosteroid oppløsning administrert som munnvann kan redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av stomatitt (se pkt. 5.1) de første 8 ukene av behandling. Behandling av stomatitt kan derfor inkludere profylaktisk (hos voksne) og/eller terapeutisk bruk av topikal behandling, med en alkoholfri kortikosteroid oppløsning som munnvann. Produkter som inneholder alkohol, hydrogenperoksid, jod og timianderivater bør imidlertid unngås da disse kan forverre tilstanden. Monitorering og behandling av soppinfeksjon er anbefalt, spesielt hos pasienter som behandles med steroider. Midler til behandling av soppinfeksjon bør ikke brukes med mindre en soppinfeksjon har blitt diagnostisert (se pkt. 4.5).

Blødning

Alvorlige tilfeller av blødninger, noen med fatalt utfall, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med everolimus under onkologibehandling. Ingen alvorlige hendelser av nyreblødninger ble rapportert i TSC-behandling.

Forsiktighet anbefales hos pasienter som tar Votubia, spesielt ved samtidig behandling med virkestoff kjent for å påvirke blodplatefunksjonen eller som kan øke risikoen for blødning samt hos pasienter med tidligere blødningssykdommer. Helsepersonell og pasientene bør være på vakt for tegn eller symptomer på blødning gjennom hele behandlingsperioden spesielt hvis risikofaktorer for blødning er kombinert.

Tilfeller av nyresvikt

Det har blitt observert tilfeller av nyresvikt (inkludert akutt nyresvikt), noen med fatalt utfall, hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Nyrefunksjonen bør monitoreres, spesielt hos pasienter med tilleggsfaktorer som øker risikoen for ytterligere nedsatt nyrefunksjon.

Laboratorietester og monitorering

Nyrefunksjon

Økning av serumkreatinin, vanligvis svak, og proteinuri har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Måling av nyrefunksjon, inkludert måling av blod-urea-nitrogen (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, er anbefalt før man starter behandling med Votubia, og deretter periodisk.

Blodglukose

Hyperglykemi har blitt rapportert hos pasienter som får Votubia (se pkt. 4.8). Måling av fastende serumglukose er anbefalt før man starter behandling med Votubia, og deretter periodisk. Hyppigere målinger anbefales når Votubia gis sammen med andre legemidler som kan indusere hyperglykemi. Når det er mulig, bør optimal glykemisk kontroll oppnås før oppstart av Votubia-behandling.

Blodlipider

Dyslipidemi (inkludert hyperkolesterolemi og hypertriglyseridemi) har blitt rapportert i kliniske studier hos pasienter som får Votubia. Måling av blodkolesterol og triglyserider før oppstart, og deretter regelmessig under behandling med Votubia, i tillegg til administrasjon av dertil egnet medisinsk behandling, er også anbefalt.

Hematologiske parametere

Redusert hemoglobin, lymfocytter, nøytrofile granulocytter og blodplater har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.8). Fullstendig blodtelling er anbefalt både før man starter behandling med Votubia og deretter periodisk.

Interaksjoner

Samtidig administrering av hemmere og induktorer av CYP3A4 og/eller efflukspumpen for en rekke legemidler, P-glykoprotein (PgP), bør unngås. Dersom samtidig administrering av en **moderat** CYP3A4- og/eller PgP-hemmer eller induktor ikke kan unngås, bør den kliniske tilstanden til pasienten overvåkes nøye. Monitorering av bunnkonsentrasjoner av everolimus og dosejusteringer av Votubia kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med **potente** CYP3A4/PgP-hemmere medfører en dramatisk økning i konsentrasjonen av everolimus i blod (se pkt. 4.5). Det er foreløpig ikke tilstrekkelige data for å gi doseanbefalinger i denne situasjonen. Samtidig behandling med Votubia og **potente** hemmere anbefales derfor ikke.

Forsiktighet bør utvises når Votubia gis samtidig med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu på grunn av potensialet for legemiddelinteraksjoner. Dersom Votubia tas sammen med oralt administrerte CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivater av sekalealkaloider eller karbamazepin), bør pasienten monitoreres for uønskede hendelser som beskrevet i preparatomtalen til det oralt administrerte CYP3A4-substratet (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Votubia er ikke anbefalt til bruk hos pasienter:

- **≥ 18 år med SEGA eller refraktære anfall** og samtidig alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) unntatt dersom mulig nytte overgår risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).
- **< 18 år med SEGA eller refraktære anfall** og samtidig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B og C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Vaksiner

Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Votubia (se pkt. 4.5). For pediatriske pasienter som ikke trenger øyeblikkelig behandling, anbefales det å fullføre barnevaksinasjons-programmet med levende virusvaksinasjoner i henhold til lokale retningslinjer for vaksinasjon før oppstart av behandling.

Komplikasjoner med sårheling

Svekket sårheling er en klasseeffekt av rapamycinderivater, inkludert Votubia. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Votubia i perioden før og etter en operasjon.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Komplikasjoner ved strålebehandling

Kraftige og alvorlige strålingsreaksjoner (slik som stråleindusert øsofagitt, stråleindusert pneumonitt og stråleindusert hudskade), inkludert fatale tilfeller, har blitt rapportert ved administrering av everolimus under, eller kort tid etter, strålebehandling. Hos pasienter som bruker everolimus i nær tidsmessig tilknytning til strålebehandling, bør det derfor utvises forsiktighet grunnet potensiering av toksisitet ved strålebehandling.

I tillegg har oppblussing av stråleinduserte hudreaksjoner (radiation recall syndrome, RRS) blitt rapportert hos pasienter som bruker everolimus og som tidligere har fått strålebehandling. Dersom RRS oppstår, bør midlertidig avbrudd eller seponering av behandling med everolimus vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og også et substrat og en moderat hemmer av PgP. Absorpsjon og påfølgende eliminering av everolimus kan derfor bli påvirket av substanser som påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hemmer av CYP3A4 og en blandet hemmer av CYP2D6.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte hemmere og induktorer av CYP3A4 og PgP er listet i tabell 3 under.

CYP3A4- og PgP-hemmere øker konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er hemmere av CYP3A4 eller PgP kan øke konsentrasjonen av everolimus i blod ved å redusere metabolismen eller redusere effluks av everolimus fra tarmcellene.

CYP3A4- og PgP-induktorer reduserer konsentrasjonen av everolimus

Substanser som er induktorer av CYP3A4 eller PgP kan redusere konsentrasjonen av everolimus i blod ved å øke metabolismen eller øke effluks av everolimus fra tarmceller.

Tabell 3 Effekt av andre virkestoffer på everolimus

Virkestoff etter interaksjon	Interaksjon – Endring i everolimus AUC/C _{max} Geometrisk gjennomsnittsratio (observert variasjonsbredde)	Anbefalinger ved samtidig bruk
Potente CYP3A4/PgP-hemmere		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 ganger (variasjonsbredde 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 ganger (variasjonsbredde 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia og potente hemmere anbefales ikke.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Ikke studert. Stor økning i konsentrasjon av everolimus er forventet.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderate CYP3A4/PgP-hemmere		
Erytromycin	AUC ↑4,4 ganger variasjonsbredde 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 ganger (variasjonsbredde 0,9-3,5)	Vis forsiktighet når samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere eller PgP-hemmere ikke kan unngås. Dersom samtidig administrering av en moderat CYP3A4-hemmer eller PgP-hemmer er nødvendig, skal den daglige dosen reduseres med ca. 50 %. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig for å håndtere bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.4) Bunnkonsentrasjoner av everolimus bør måles minst 1 uke etter oppstart av en moderat CYP3A4-hemmer eller en PgP-hemmer. Dersom behandling med en moderat hemmer avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 2 til 3 dager (gjennomsnittlig elimineringsstid for de vanligst brukte moderate hemmerene) før Votubia-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen. Bunnkonsentrasjonen av everolimus
Imatinib	AUC ↑ 3,7 ganger C _{max} ↑ 2,2 ganger	
Verapamil	AUC ↑3,5 ganger (variasjonsbredde 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 ganger (variasjonsbredde 1,3-3,8)	
Oral ciklosporin	AUC ↑2,7 ganger (variasjonsbredde 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 ganger (variasjonsbredde 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-hemmer)	AUC ↑2,5 ganger C _{max} ↑2,5 ganger	
Flukonazol	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Diltiazem		
Dronedaron	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	
Amprenavir, fosamprenavir	Ikke studert. Økt eksponering er forventet.	

		bør sjekkes minst 1 uke senere (se pkt. 4.2 og 4.4).
Grapefruktjuice eller annen mat som påvirker CYP3A4/PgP	Ikke studert. Økt eksponering er forventet (effekten varierer mye).	Kombinasjonen bør unngås.
Potente og moderate CYP3A4-induktorer		
Rifampicin	AUC ↓63 % (variasjonsbredde 0-80 %) C _{max} ↓58 % (variasjonsbredde 10-70 %)	Unngå samtidig bruk av potente CYP3A4-induktorer. SEGA-pasienter som samtidig behandles med potente CYP3A4-induktorer vil kunne behøve en høyere Votubia-dose for å oppnå den samme eksponeringen som pasienter som ikke bruker potente induktorer. Doseringen bør titreres opp til bunnkonsentrasjoner på 5 til 15 ng/ml som beskrevet under. Pasienter med anfall som samtidig får sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. enzyminduserende antiepileptika som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) har behov for en økt startdose ved start av everolimusbehandling for å oppnå bunnkonsentrasjoner på 5 til 15 ng/ml (se tabell 1). Pasienter som ikke samtidig får sterke induktorer ved start av everolimusbehandling, kan ved samtidig administrering ha behov for en økt Votubia-dose. Dersom bunnkonsentrasjoner er under 5 ng/ml, kan daglig dose økes trinnvis med 1 til 4 mg. Bunnkonsentrasjon og tolerabilitet må kontrolleres før dosen økes. Tillegg av en annen sterk CYP3A4-induktor samtidig krever ikke nødvendigvis ytterligere dosejustering. Vurder bunnivået av everolimus 2 uker etter oppstart av tilleggsinduktoren. Juster dosen trinnvis med 1 til 4 mg hvis nødvendig for å opprettholde ønsket bunnkonsentrasjon. Seponering av én av flere sterke CYP3A4-induktorer krever ikke nødvendigvis ytterligere dosejustering. Vurder bunnivået av everolimus 2 uker etter seponering av én av flere sterke
Deksametason	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Antiepileptika (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	
Efavirenz, nevirapin	Ikke studert. Redusert eksponering er forventet.	

		CYP3A4-induktorer. Dersom behandling med alle potente induktorer avsluttes, vurder en utvaskingsperiode på minst 3 til 5 dager (rimelig tid for signifikant enzym de-induksjon) før Votubia-dosen endres tilbake til det den var før den samtidige administreringen. Bunnkonsentrasjonen av everolimus bør sjekkes minst 2 til 4 uker senere, siden den naturlige nedbrytningstiden av de induserte enzymene må tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 4.4).
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ingen studier. Stor reduksjon i eksponering er forventet.	Preparater som inneholder johannesurt bør ikke brukes under behandling med everolimus.

Substanser som kan få endret plasmakonsentrasjon som følge av everolimus

Basert på *in vitro*-resultater er det lite sannsynlig at den systemiske konsentrasjonen som oppnås etter daglig dosering med 10 mg gitt oralt, medfører hemming av PgP, CYP3A4 og CYP2D6. Hemming av CYP3A4 og PgP i tarmen kan imidlertid ikke utelukkes. En interaksjonsstudie hos friske frivillige viste at samtidig administrering av en oral dose med midazolam, en sensitiv CYP3A-prøvesubstans, og everolimus resulterte i en 25 % økning av C_{max} for midazolam og en 30 % økning av $AUC_{(0-inf)}$ for midazolam. Effekten kommer antageligvis av at everolimus hemmer intestinal CYP3A4, og everolimus kan dermed påvirke biotilgjengeligheten av samtidig administrerte orale CYP3A4-substrater. En klinisk relevant effekt på eksponering av systemisk administrerte CYP3A4-substrater forventes imidlertid ikke (se pkt. 4.4).

I EXIST-3 (studie CRAD001M2304) økte everolimus pre-dosekonsentrasjoner av de antiepileptiske legemidlene karbamazepin, klobazam, og klobazabam-metabolitten N-desmetylklobazam med ca. 10 %. Økningen i pre-dosekonsentrasjoner for disse antiepileptiske legemidlene er ikke nødvendigvis klinisk signifikante men dosejustering for disse antiepileptiske legemidlene med smal terapeutisk indeks, feks. karbamazepin, kan vurderes. Everolimus hadde ingen innvirkning på pre-dosekonsentrasjoner for antiepileptika som er substrater for CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat og zonisamid).

Samtidig bruk av ACE-hemmere

Pasienter som samtidig behandles med ACE-hemmere kan ha økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Samtidig ketogen diett

Effekten av en ketogen diett kan være mediert gjennom mTOR-hemming. I fravær av kliniske data kan muligheten for en tilleggseffekt på bivirkninger ikke utelukkes når everolimus gis i forbindelse med en ketogen diett.

Vaksiner

Immunresponsen på vaksinasjon kan bli påvirket og derfor kan vaksinasjon være mindre effektivt under behandling med Votubia. Bruk av levende vaksiner bør unngås under behandling med Votubia. Eksempler på levende vaksiner er: intranasal influensa, meslinger, kuma, røde hunder, oral polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), gulfeber, vannkopper og TY21a tyfoidfieber.

Strålebehandling

Potensering av toksisitet ved strålebehandling har blitt rapportert hos pasienter behandlet med everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke svært effektiv prevensjon (f.eks. hormonell prevensjonsmetode (oral, injeksjon eller implantat som ikke inneholder østrogen), progesteronbasert prevensjon, hysterektomi, tubarsterilisering, fullstendig avholdenhet, barrieremetoder, spiral [IUD], og/eller kvinnelig/mannlig sterilisering) under behandling med everolimus samt i inntil 8 uker etter avsluttet behandling.

Mannlige pasienter skal ikke forbys å forsøke å gjøre en kvinne gravid.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av everolimus hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert embryotoksitet og føtotoksitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent.

Everolimus er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ikke kjent om everolimus utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter skilles imidlertid everolimus og/eller metabolitter ut i melk (se pkt. 5.3). Kvinner som behandles med everolimus skal derfor ikke amme under behandling og 2 uker etter siste dose.

Fertilitet

Om everolimus har potensiale til å forårsake sterilitet hos menn og kvinner er ukjent. Sekundær amenoré og assosiert ubalanse i luteiniserende hormon (LH)/folikkelstimulerende hormon (FSH) har imidlertid blitt observert hos kvinnelige pasienter (se også pkt. 5.3 for prekliniske funn i det mannlige og kvinnelige reproduksjonssystemet). Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlige og kvinnelige fertilitet reduseres av behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Votubia har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever fatigue under behandling med Fotubia.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte pivotale fase III-studier inkludert dobbeltblind og åpen behandlingsperiode og en ikke-randomisert, åpen, enkeltarmet fase II-studie bidro til den samlede sikkerhetsprofilen for Fotubia (n = 612, inkludert 409 pasienter < 18 år; median varighet av eksponering var 36,8 måneder [variasjonsbredde 0,5 til 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Dette var en randomisert, dobbeltblindet, kontrollert fase III-studie som sammenlignet tilleggsbehandling med lav og høy eksponering av everolimus (lav trough [LT] variasjonsbredde på 3-7 ng/ml [n = 117] og høy trough [HT] variasjonsbredde på 9-15 ng/ml [n = 130]) versus placebo (n = 119), hos pasienter med TSC og refraktære partielle anfall som fikk 1 til 3 antiepileptika. Den mediane varigheten av den dobbeltblinde

- perioden var 18 uker. Samlet median varighet av eksponeringen for Votubia (361 pasienter som tok minst én dose av everolimus) var 30,4 måneder (variasjonsbredde 0,5 til 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Dette var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie av everolimus (n = 79) versus placebo (n = 39) hos pasienter med enten TSC og nyreangiomyolipom (n = 113) eller sporadisk lymfoangiomyomatose (LAM) og nyreangiomyolipom (n = 5). Median varighet av blindet studiebehandling var 48,1 uker (variasjonsbredde 2 til 115) for pasienter som fikk Votubia og 45,0 uker (variasjonsbredde 9 til 115) for de som fikk placebo. Samlet median varighet av eksponeringen for Votubia (112 pasienter som tok minst én dose av everolimus) var 46,9 måneder (variasjonsbredde 0,5 til 63,9).
 - EXIST-1 (CRAD001M2301): Dette var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie av everolimus (n = 78) versus placebo (n = 39) hos TSC-pasienter som har SEGA, uavhengig av alder. Median varighet av blindet studiebehandling var 52,2 uker (variasjonsbredde 24 til 89) for pasienter som fikk Votubia og 46,6 uker (variasjonsbredde 14 til 88) for pasienter som fikk placebo. Samlet median varighet av eksponeringen for Votubia (111 pasienter som tok minst én dose av everolimus) var 47,1 måneder (variasjonsbredde 1,9 til 58,3).
 - CRAD001C2485: Dette var en prospektiv, åpen, enkeltarmet fase II-studie av everolimus hos pasienter med SEGA (n = 28). Median varighet av eksponeringen var 67,8 måneder (variasjonsbredde 4,7 til 83,2).

Uønskede hendelser som er vurdert å være forbundet med bruk av Votubia (bivirkninger), basert på gjennomgang og medisinsk vurdering av alle bivirkninger rapportert i de ovennevnte studiene, er beskrevet nedenfor.

De hyppigste bivirkningene (forekomst $\geq 1/10$) fra de samlede sikkerhetsdataene er (i synkende rekkefølge): stomatitt, pyreksi, nasofaryngitt, diaré, øvre luftveisinfeksjon, oppkast, hoste, utslett, hodepine, amenoré, akne, pneumoni, urinveisinfeksjon, sinusitt, uregelmessig menstruasjon, faryngitt, nedsatt appetitt, fatigue, hyperkolesterolemi og hypertensjon.

De hyppigste grad 3-4 bivirkningene (forekomst $\geq 1\%$) var pneumoni, stomatitt, amenoré, nøytropeni, pyreksi, uregelmessig menstruasjon, hypofosfatemi, diaré og cellulitt. Gradene følger CTCAE versjon 3.0 og 4.03.

Bivirkningstabell

Tabell 4 viser hyppigheten av rapporterte bivirkninger basert på sammenslåtte data fra pasienter som fikk everolimus i de tre TSC-studiene (inkludert både dobbeltblind og åpen forlengelsesfase der det var aktuelt). Høyeste rapporterte frekvens vises. Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRA organklasser. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger rapportert i TSC-studiene

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, pneumoni ^a , urinveisinfeksjon, sinusitt, faryngitt
Vanlige	Mellomørebetennelse, cellulitt, streptokokkfaryngitt, viral gastroenteritt, gingivitt
Mindre vanlige	Herpes zoster, sepsis, viral bronkitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Anemi, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Hypersensitivitet

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hyperkolesterolemi
Vanlige	Hypertriglyseridemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperglykemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni, aggresjon, irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Mindre vanlige	Smaksforstyrrelser
Karsykdommer	
Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Lymfødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste
Vanlige	Neseblødning, pneumonitt
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Stomatitt ^b , diaré, brekninger
Vanlige	Forstoppelse, kvalme, magesmerter, flatulens, munnsmerter, gastritt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Utslett ^c , akne
Vanlige	Tørr hud, acneiform dermatitt, pruritus, alopesi
Mindre vanlige	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Proteinuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært vanlige	Amenoré ^d , uregelmessig menstruasjon ^d
Vanlige	Menoragi, ovariecyste, vaginalblødning
Mindre vanlige	Forsinket menstruasjon ^d
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi, fatigue
Undersøkelser	
Vanlige	Økning av laktatdehydrogenase i blod, økning av luteiniserende hormon i blod, vekttap
Mindre vanlige	Økning av follikkelstimulerende hormon i blod
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Ikke kjent ^e	Oppblussing av stråleindusert hudreaksjon (radiation recall syndrome), potensering av strålingsreaksjon
^a	Inkluderer pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP)
^b	Inkluderer (svært vanlige) stomatitt, munnsår, aftøse sår: (vanlige), sår på leppene, sår på tungen og (mindre vanlige) smerter i tannkjøttet, glossitt
^c	Inkluderer (svært vanlige) utslett; (vanlige) erytematøst utslett, erytem og (mindre vanlige) generalisert utslett, makulopapuløst utslett, flekkvis utslett
^d	Frekvens basert på antall kvinner fra 10 til 55 år under behandling i de samlede dataene
^e	Bivirkning identifisert etter markedsføring

Beskrivelse av uvalgte bivirkninger

I kliniske studier har everolimus blitt forbundet med alvorlige tilfeller av reaktivering av hepatitt B. Tilfeller med fatalt utfall har forekommet. Reaktivering av en infeksjon er en forventet reaksjon i løpet av perioder med immunsuppresjon.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av nyresvikt (inkludert fatalt utfall), proteinuri og økt serumkreatinin. Monitorering av nyrefunksjonen er anbefalt (se pkt. 4.4).

I kliniske studier har everolimus blitt assosiert med blødningshendelser. I sjeldne tilfeller har fatale utfall blitt observert i onkologibehandling (se pkt. 4.4). Ingen alvorlige hendelser av nyreblødninger ble rapportert i TSC-behandling.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har everolimus blitt assosiert med tilfeller av pneumocystis jiroveci (carinii) pneumoni (PJP, PCP), noen med fatalt utfall (se pkt. 4.4).

Ytterligere relevante bivirkninger som ble observert i kliniske onkologistudier og spontanrapportert etter markedsføring var hjertesvikt, lungeemboli, dyp venetrombose, svekket sårheling og hyperglykemi.

I kliniske studier og spontanrapporter etter markedsføring har angioødem blitt rapportert både med og uten samtidig bruk av ACE-hemmere (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

I den pivotale fase II-studien var 22 av 28 SEGA pasienter under 18 år og i den pivotale fase III-studien var 101 av 117 SEGA pasienter under 18 år. I den pivotale fase III-studien for pasienter med TSC og refraktære anfall var 299 av 366 pasienter under 18 år. Totalt sett var type, hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkninger som ble sett hos barn og ungdom generelt de samme som ble sett hos voksne, med unntak av infeksjoner som ble rapportert med en høyere frekvens og alvorlighetsgrad hos barn under 6 år. Totalt 49 av 137 pasienter (36 %) i alderen < 6 år hadde grad 3/4 infeksjoner sammenlignet med 53 av 272 pasienter (19 %) i alderen 6 til < 18 år og 27 av 203 pasienter (13 %) i alderen ≥ 18 år. Det ble rapportert to fatale tilfeller på grunn av infeksjon når 409 pasienter i alderen < 18 år ble behandlet med everolimus.

Eldre

I den onkologiske sikkerhetssammenstillingen var 37 % av pasientene behandlet med everolimus ≥ 65 år. Antallet onkologiske pasienter med en bivirkning som førte til avbrytning av everolimus var høyere hos pasienter ≥ 65 år (20 % versus 13 %). De mest vanlige bivirkningene som førte til avbrytning var pneumonitt (inkludert interstitiell lungesykdom), fatigue, dyspné og stomatitt.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med overdose hos mennesker er svært begrenset. Enkeltdoser på opp til 70 mg har blitt gitt med akseptabel akutt tolerabilitet hos voksne pasienter.

Det er svært viktig å undersøke blodnivå av everolimus ved mistanke om overdosering. Generelle støttetiltak bør igangsettes ved alle tilfeller av overdose. Everolimus anses ikke å kunne fjernes via dialyse i relevant grad (mindre enn 10 % ble fjernet i løpet av 6 timers hemodialyse).

Pediatrisk populasjon

Et begrenset antall pediatriske pasienter har blitt eksponert for doser over 10 mg/m²/dag. Det ble ikke rapportert noen tegn til akutt toksisitet ved disse tilfellene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EG02.

Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hemmer av mTOR ("mammalian target of rapamycin"). mTOR er en viktig serin/treonin-kinase og det er kjent at aktiviteten blir oppregulert ved en rekke humane kreftformer. Everolimus bindes til det intracellulære proteinet FKBP-12 og danner et kompleks som hemmer aktiviteten av mTOR-kompleks-1 (mTORC1). Hemming av signalveien til mTORC1 påvirker translasjonen og syntesen av proteiner ved å redusere aktiviteten til S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og eukaryot elongeringsfaktor 4E-bindingsprotein (4EBP-1) som regulerer proteiner involvert i cellesyklus, angiogenese og glykolyse. Everolimus kan redusere nivået av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Behandling med everolimus øker nivået av VEGF-A og reduserer nivået av VEGF-D hos pasienter med TSC. Everolimus er en potent hemmer av vekst og proliferasjon av tumorceller, endotelceller, fibroblaster og glatte muskelceller i blodårer og har vist seg å redusere glykolyse i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

To primære reguleringsfaktorer for mTORC1-signalisering er onkogensuppressorene tuberinsklerose-kompleks 1 & 2 (TSC1, TSC2). Tap av enten TSC1 eller TSC2 fører til forhøyet rheb-GTP-nivå, en GTPase tilhørende ras-familien, som interagerer med mTORC1-komplekset slik at det aktiveres. Aktivisering av mTORC1 setter i gang en nedadgående kinase-signaleringskaskade, inkludert aktivisering av S6 kinase. Ved TSC-syndrom vil inaktiverende mutasjoner i TSC1- eller TSC2-genet medføre dannelse av hamartomer i hele kroppen. I tillegg til patologiske forandringer i hjernevevet (som kortikale tubere) som kan forårsake anfall er også mTOR-signalveien involvert i patogenesen for epilepsi ved TSC. mTOR regulerer proteinsyntesen og flere cellulære funksjoner nedstrøms som kan påvirke nevral eksitabilitet og epileptogenese. Overaktivisering av mTOR resulterer i nevral dysplasi, avvikende aksonogenese og dendrittdannelse, økt eksitatorisk synaptisk tilstedeværelse, redusert myelinering, og ødeleggelse av den kortikale laminære strukturen som medfører unormaliteter i nevralutviklingen og -funksjonen. Prekliniske studier på modeller for feilregulering av mTOR i hjernen viste at behandling med en mTOR-hemmer som everolimus kan forlenge overlevelse, undertrykke anfall, forhindre utviklingen av nyoppståtte anfall og forhindre prematur død. Totalt sett er everolimus svært aktiv i denne nervemodellen av TSC, hvor nytten synes å komme av effekter på mTORC1-hemming. Imidlertid er den nøyaktige virkningsmekanismen i reduksjon av anfall forbundet med TSC ikke fullstendig klarlagt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fase III-studier hos pasienter med TSC og refraktære anfall

EXIST-3 (studie CRAD001M2304), en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, trearmet, parallellgruppe, fase III-studie på Votubia versus placebo som tilleggsbehandling ble utført hos pasienter med TSC med refraktære partielle anfall. I studien ble partielle anfall definert som alle sensoriske anfall bekreftet ved elektroencefalografi (EEG) eller motoriske anfall der det tidligere ikke var påvist generaliserte anfall med EEG. Pasienter ble samtidig behandlet med stabile doser på 1 til 3 antiepileptika før de gikk inn i studien. Studien bestod av tre faser: en 8-ukers baseline

observasjonsfase; en 18-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert kjernebehandlingsfase (besto av titrerings- og vedlikeholdsperioder), en forlengelsesfase på ≥ 48 uker hvor alle pasientene fikk Votubia og en forlengelsesfase etter markedsføring på ≤ 48 uker hvor alle pasientene fikk Votubia.

Studien testet uavhengig to ulike primære endepunkter: 1) responsrate definert som minst 50 % reduksjon fra baseline i hyppigheten av partielle anfall under vedlikeholdsperioden i kjernefasen; og 2) prosentvis reduksjon fra baseline i hyppigheten av partielle anfall under vedlikeholdsperioden i kjernefasen.

Sekundære endepunkter inkluderte anfallsfrihet, andel pasienter med ≥ 25 % reduksjon i anfallsfrekvens fra baseline, distribusjon av reduksjon fra baseline ved anfallsfrekvens (≤ -25 %, > -25 % til < 25 %; ≥ 25 % til < 50 %; ≥ 50 % til < 75 %; ≥ 75 % til < 100 %; 100 %), langtidsevaluering av anfallsfrekvens og total livskvalitet.

Totalt 366 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1,09:1 til Votubia (n = 117) lav trough (LT) variasjonsbredde (3 til 7 ng/ml), Votubia (n = 130) høy trough (HT) variasjonsbredde (9 til 15 ng/ml) eller placebo (n = 119). Median alder for den totale populasjonen var 10,1 år (variasjonsbredde: 2,2-56,3; 28,4 % < 6 år, 30,9 % 6 til < 12 år, 22,4 % 12 til < 18 år og 18,3 % > 18 år). Median behandlingsvarighet var 18 uker for alle tre armene i kjernefasen og 90 uker (21 måneder) når både kjerne- og forlengelsesfasene vurderes.

Ved baseline hadde 19,4 % av pasientene fokale anfall med vedvarende bevissthet (sensorisk tidligere bekreftet ved EEG eller motorisk), 45,1 % hadde fokale anfall med svekket bevissthet (predominerende ikke-motorisk), 69,1 % hadde fokale motoriske anfall (dvs. fokale motoriske anfall med nedsatt bevissthet og/eller sekundære generaliserte anfall) og 1,6 % hadde generaliserte anfall (tidligere bekreftet med EEG). Median baseline anfallsfrekvens på tvers av behandlingsarmene var 35, 38 og 42 anfall per 28 dager for henholdsvis Votubia LT-, Votubia HT-, og placebo-gruppene. Hovedandelen av pasienter (67 %) mislyktes med 5 eller flere antiepileptiske legemidler i forkant av studien, og 41,0 % og 47,8 % av pasientene tok 2 og ≥ 3 antiepileptika under studien. Dataene ved baseline indikerer mild til moderat mental retardasjon hos pasienter i alderen 6-18 år (skår på 60-70 på the Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization Domain Scores).

Effektresultater for det primære endepunktet er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 **EXIST-3 – Responsrate for anfallsfrekvens (primært endepunkt)**

Statistikk	Votubia		Placebo
	LT mål på 3-7 ng/ml N = 117	HT mål på 9-15 ng/ml N = 130	
Respondere – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Responsrate 95 % KI ^a	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
Oddsratio (versus placebo) ^b	2,21	3,93	
95 % KI	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
p-verdi (versus placebo) ^c	0,008	$< 0,001$	
Statistisk signifikant per Bonferroni-Holm-prosedyren ^d	Ja	Ja	
Ikke-respondere – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a Eksakt 95 % KI oppnådd ved bruk av Clopper-Pearson-metoden

^b Oddsratio og dens 95 % KI oppnådd ved bruk av logistikkregresjon stratifisert ved aldersundergrupper. Oddsratio > 1 favoriserer everolimusarmen.

^c p-verdier beregnet fra testen Cochran-Mantel-Haenszel stratifisert ved aldersundergrupper

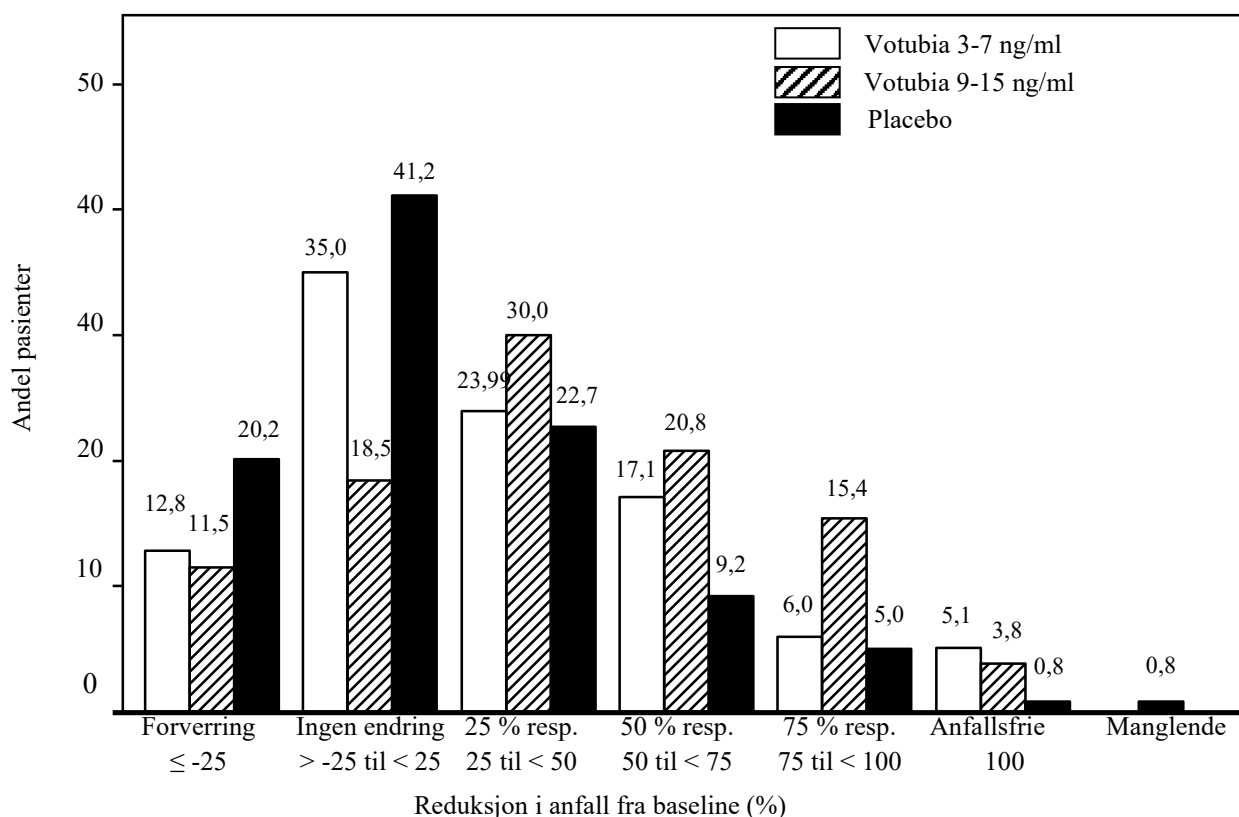
^d Familievis feilrate på 2,5 % ensidig

Konsistente resultater ble funnet for den støttende analysen av median prosentvis reduksjon fra baseline i anfallsfrekvens (annet primært endepunkt): 29,3 % (95 % KI: 18,8, 41,9) i Votubia LT-armen, 39,6 % (95 % KI: 35,0, 48,7) i Votubia HT-armen og 14,9 % (95 % KI: 0,1, 21,7) i placeboarmen. P-verdier for superiority versus placebo var 0,003 (LT) og < 0,001 (HT).

Den anfallsfrie raten (andelen av pasienter som ble anfallsfrie i løpet av vedlikeholdsfasen i kjernefasen) var 5,1 % (95 % KI: 1,9, 10,8) og 3,8 % (95 % KI: 1,3, 8,7) i henholdsvis Votubia LT- og HT-armene, versus 0,8 % (95 % KI: 0,0, 4,6) av pasientene i placeboarmen.

Høyere andeler av respondere er vist for alle responskategoriene i Votubia LT- og HT-armene i forhold til placebo (Figur 1). Videre erfarte nesten dobbelt så mange pasienter i placeboarmen tilbakefall av anfall i forhold til Votubia LT- og HT-armene.

Figur 1 **EXIST-3 – Distribusjon av reduksjon i anfallsfrekvens fra baseline**



En homogen og konsekvent effekt av everolimus ble observert på tvers av alle undergruppene som ble evaluert for det primære effektendepunktet ved: alderskategorier (Tabell 6), kjønn, rase og etnisitet, anfallstyper, anfallsfrekvens ved baseline, nummer og navn på antiepileptika tatt samtidig, og TSC-egenskaper (angiomyolipom, SEGA, kortikal tuberøs status). Effekten av everolimus på infantile/epileptiske kramper eller på anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom har ikke blitt studert og er ikke fastslått for generaliserte anfall og personer uten kortikale tubere.

Tabell 6 **EXIST-3 – Responsrate for anfallsfrekvens ved alder**

Alderskategori	Votubia		Placebo
	LT mål på 3-7 ng/ml N = 117	HT mål på 9-15 ng/ml N = 130	N = 119
< 6 år	n = 33	n = 37	n = 34
Responsrate (95 % KI) ^a	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
6 til < 12 år	n = 37	n = 39	n = 37
Responsrate (95 % KI) ^a	29,7 (15,9, 47,0)	28,2 (15,0, 44,9)	10,8 (3,0, 25,4)
12 til < 18 år	n = 26	n = 31	n = 25
Responsrate (95 % KI) ^a	23,1 (9,0, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16,0 (4,5, 36,1)
≥ 18 years ^b	n = 21	n = 23	n = 23
Responsrate (95 % KI) ^a	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5,0, 38,8)
^a Eksakt 95 % KI oppnådd ved bruk av Clopper-Pearson-metoden			
^b Ingen effektdata er tilgjengelig for eldre pasienter			

Ved slutten av kjernefasen var total livskvalitet hos pasienter i alderen 2 til < 11 år (målt som gjennomsnittlig endring fra baseline i generell livskvalitet skår [total skår] i Childhood Epilepsy Questionnaire [QOLCE]) opprettholdt i hver av Votubia-armene og i placeboarmen.

Reduksjon i anfallsfrekvens ble opprettholdt over en evalueringsperiode på ca. 2 år. Basert på en sensitivitetsanalyse hvor pasienter som seponerte prematurt ble regnet som ikke-respondere, ble responsrater på 38,4 % (95 % KI: 33,4, 43,7) og 44,4 % (95 % KI: 38,2, 50,7) observert etter henholdsvis 1 og 2 år med eksponering for everolimus.

Fase III-studie hos pasienter med SEGA

EXIST-1 (studie CRAD001M2301), en randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase III-studie av Votubia vs. placebo ble utført hos pasienter med SEGA, uten hensyn til alder. Pasientene ble randomisert til å få enten Votubia eller placebo med en fordeling på 2:1. Kravet for å kunne delta i studien var at man hadde minst en SEGA-lesjon ≥ 1 cm i lengste diameter målt ved MR (basert på lokal røntgenvurdering). I tillegg var gjentatte røntgenfunn av SEGA-utvikling, tilstedeværelse av en ny SEGA-lesjon ≥ 1 cm i lengste diameter, eller ny eller forverret hydrocefalus nødvendig for å kunne delta i studien.

Det primære endepunktet for effekt var SEGA responsrate basert på en uavhengig sentral røntgenundersøkelse. Analysen ble stratifisert ved bruk av enzyminduserende antiepileptika ved randomisering (ja/nei).

Viktige sekundære endepunkt i hierarkisk testrekkefølge inkluderte absolutt endring i frekvens av totale krampehendelser per 24-timers EEG fra utgangspunktet til uke 24, tid til progresjon av SEGA og responsrate for hudlesjoner.

Totalt ble 117 pasienter randomisert, 78 til Votubia og 39 til placebo. De to behandlingsarmene ble godt balansert med tanke på demografi og sykdomskaraktistika ved utgangspunktet og tidligere behandlinger mot SEGA. I den totale populasjonen var 57,3 % av pasientene menn og 93 % var kaukasiere. Den mediane alderen for den totale populasjonen var 9,5 år (aldersbredde for Votubia-armen: 1,0 til 23,9; aldersbredde for placeboarmen: 0,8 til 26,6), 69,2 % av pasientene var i alderen 3 år til < 18 år og 17,1 % var < 3 år ved inkludering.

Blant de inkluderte pasientene hadde 79,5 % bilateral SEGA, 42,7 % hadde ≥ 2 målte SEGA-lesjoner, 25,6 % hadde redusert vekst, 9,4 % hadde tegn på at det hadde trengt dypt ned i cellevevet, 6,8 % hadde radiografiske tegn på hydrocefalus og 6,8 % hadde tidligere gjennomgått SEGA-relatert kirurgi. 94,0 % hadde hudlesjoner ved utgangspunktet og 37,6 % hadde renale angiomyolipomlesjoner (minst en angiomyolipom ≥ 1 cm i lengste diameter).

Median varighet av den blindede studiebehandlingen var 9,6 måneder (variasjonsbredde: 5,5 til 18,1) for pasienter som fikk Votubia og 8,3 måneder (variasjonsbredde: 3,2 til 18,3) for de som fikk placebo.

Resultater viste at Votubia var bedre enn placebo på beste totale SEGA-respons ($p < 0,0001$), som var det primære endepunktet. Responsrater var 34,6 % (95 % KI: 24,2, 46,2) for Votubia-armen sammenlignet med 0 % (95 % KI: 0,0, 9,0) for placeboarmen (Tabell 7). I tillegg hadde alle 8 pasientene i Votubia-armen som hadde radiografiske tegn på hydrocefalus ved utgangspunktet, en reduksjon i ventrikkelvolum.

Pasientene som i utgangspunktet ble behandlet med placebo fikk lov til å gå over til everolimus ved tidspunktet for progresjon av SEGA og ved erkjennelsen av at behandling med everolimus var bedre enn behandling med placebo. Alle pasientene som fikk minst én dose av everolimus ble fulgt opp inntil seponering eller studien var avsluttet. På tidspunktet for den endelige analysen var median varighet av eksponeringen 204,9 uker (variasjonsbredde: 8,1 til 253,7) blant disse pasientene. I den endelige analysen hadde den beste samlede responsraten av SEGA økt til 57,7 % (95 % KI: 47,9, 67,0).

Ingen pasienter trengte kirurgisk inngrep for SEGA i løpet av hele denne studien.

Tabell 7 EXIST-1 – SEGA-respons

	Primær analyse ³			Endelig analyse ⁴
	Votubia n = 78	Placebo n = 39	p-verdi	Votubia n = 111
SEGA responsrate ^{1,2} - (%)	34,6	0	< 0,0001	57,7
95 % KI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Beste totale SEGA-respons - (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sykdom	62,8	92,3		39,6
Progresjon	0	7,7		0
Ikke evaluerbar	2,6	0		2,7

¹ ifølge uavhengig sentral røntgenundersøkelse

² SEGA-responser ble bekreftet med en gjentatt scanning. Responsen var definert som: ≥ 50 % reduksjon i mengden SEGA-volum sammenlignet med utgangspunktet, pluss ingen utvetydig forverring av lesjoner som ikke var mål-SEGA, pluss fravær av nye SEGA ≥ 1 cm i lengste diameter, pluss ingen ny eller forverret hydrocefalus.

³ Primær analyse for dobbeltblind periode

⁴ Endelig analyse inkluderer pasienter som går over fra placebogruppen; median varighet av eksponering for everolimus på 204,9 uker

Behandlingseffektene var konsistente på tvers av alle evaluerte undergrupper (dvs. bruk av enzyminduserende antiepileptika vs. ikke bruk av enzyminduserende antiepileptika, kjønn og alder) ved den primære analysen.

I løpet av den dobbeltblinde perioden, var reduksjon i volum av SEGA tydelig i løpet av de første 12 ukene av behandling med Votubia: 29,7 % (22/74) av pasientene hadde ≥ 50 % reduksjon i volum og 73,0 % (54/74) hadde ≥ 30 % reduksjon i volum. Fortsatt reduksjon var tydelig ved uke 24, hvor 41,9 % (31/74) av pasientene hadde ≥ 50 % reduksjon og 78,4 % (58/74) av pasientene hadde ≥ 30 % reduksjon i SEGA volum.

I studien ble tumorrespons sett så tidlig som etter 12 uker hos populasjonen behandlet med everolimus (n = 111), inkludert pasienter som gikk over fra placebogruppen, og ble opprettholdt ved senere tidspunkter. Andelen av pasienter som oppnådde minst 50 % reduksjon i SEGA volum var 45,9 % (45/98) og 62,1 % (41/66) i uke 96 og 192 etter oppstart med everolimusbehandling. Tilsvarende var andelen pasienter som oppnådde minst 30 % reduksjon i SEGA volum 71,4 % (70/98) og 77,3 % (51/66) i uke 96 og 192 etter oppstart med everolimusbehandling.

Analyse av det første viktige sekundære endepunktet, endring i frekvens av krampehendelser, var ikke fullstendig og kunne derfor ikke formelt fastsettes som statistisk signifikant, selv om det ble sett positive resultater for de to påfølgende sekundære endepunktene (tid til progresjon av SEGA og responsrate for hudlesjoner).

Median tid til progresjon av SEGA, basert på en sentral røntgenvurdering, ble ikke oppnådd i noen av behandlingsarmene. Progresjon ble kun sett i placeboarmen (15,4 %; $p = 0,0002$). Estimerte progresjonsfrie verdier ved 6 måneder var 100 % for Votubia-armen og 85,7 % for placeboarmen. Den langsiktige oppfølgingen av pasienter randomisert til everolimus og pasienter randomisert til placebo, som deretter gikk over til everolimus, viste varig respons.

På tidspunktet for den primære analysen viste Votubia klinisk betydningsfulle forbedringer i respons på hudlesjoner ($p = 0,0004$), med responsrater på 41,7 % (95 % KI: 30,2, 53,9) for Votubia-armen og 10,5 % (95 % KI: 2,9, 24,8) for placeboarmen. Ved den endelige analysen økte responsraten på hudlesjoner til 58,1 % (95 % KI: 48,1, 67,7).

Fase II-studie hos pasienter med SEGA

En prospektiv, åpen, enarmet fase II-studie (studie CRAD001C2485) ble utført for å undersøke sikkerhet og effekt av Votubia hos pasienter med SEGA. Radiologiske tegn på seriell SEGA-vekst var et inklusjonskrav.

Det primære effektendepunktet i den 6-måneders lange hoveddelen av behandlingsfasen var endring av SEGA-volum, vurdert av en uavhengig, sentral radiologisk enhet. Etter hoveddelen av behandlingsfasen ble pasientene tilbudt deltakelse i en forlengelsesfase hvor SEGA-volumet ble undersøkt hver 6.måned.

Totalt fikk 28 pasienter behandling med Votubia; median alder var 11 år (variasjonsbredde 3 til 34), 61 % menn, 86 % kaukasiere. Tretten pasienter (46 %) hadde en sekundær mindre SEGA, inkludert 12 i kontralateral ventrikkel.

Primært SEGA-volum var redusert ved måned 6 sammenlignet med utgangspunktet ($p < 0,001$ [Tabell 8]). Ingen pasienter utviklet nye lesjoner, forverring av hydrocefalus eller økt intrakranielt trykk, og ingen trengte kirurgisk reseksjon eller annen behandling for SEGA.

Tabell 8 Endring i primært SEGA-volum over tid

SEGA-volum (cm ³)	Uavhengig sentral vurdering						
	Baseline n = 28	6 måneder n = 27	12 måneder n = 26	24 måneder n = 24	36 måneder n = 23	48 måneder n = 24	60 måneder n = 23
Primært tumorvolum							
Gjennomsnitt	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standard avvik)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Variasjon	0,49 - 14,2 3	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Reduksjon fra baseline							
Gjennomsnitt		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standard avvik)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Variasjon		0,06 - 6,2 5	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,71	0,00 - 10, 96	-0,74 - 9,84
Prosentvis reduksjon fra 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)
Ingen endring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Økning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robusthet og konsistens ved den primære analysen ble støttet av:

- endring av primært SEGA-volum, vurdert av den lokale studielegen ($p < 0,001$), hvor 75,0 % og 39,3 % av pasientene opplevde reduksjoner på henholdsvis ≥ 30 % og ≥ 50 %
- endring av totalt SEGA-volum, vurdert av en uavhengig, sentral enhet ($p < 0,001$) eller lokal vurdering av studielegen ($p < 0,001$).

Én pasient oppfylte de forhåndsbestemte kriteriene for behandlingssuksess (> 75 % reduksjon av SEGA-volum) og ble midlertidig tatt ut av studien. Ved neste vurdering etter 4,5 måneder ble det imidlertid sett ny vekst av SEGA og behandling ble gjenopptatt.

Langtidsoppfølging med en median varighet på 67,8 måneder (variasjon: 4,7 til 83,2) viste vedvarende effekt.

Andre studier

Stomatitt er den vanligste rapporterte bivirkningen hos pasienter behandlet med Votubia (se pkt. 4.4 og 4.8). I en enkeltarmet studie etter markedsføring fikk postmenopausale kvinner med avansert brystkreft ($n = 92$) topikal behandling med deksametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri mikstur, oppløsning. Dette ble administrert som en munnskyll (4 ganger daglig de første 8 ukene) hos pasienter som startet behandling med Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) pluss eksemestan (25 mg/dag) for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av stomatitt. Forekomsten av Grad ≥ 2 stomatitt ved 8 uker var 2,4 % ($n = 2/85$ evaluerbare pasienter) som var lavere enn tidligere rapportert. Forekomsten av Grad 1 stomatitt var 18,8 % ($n = 16/85$) og ingen tilfeller av Grad 3 eller Grad 4 ble rapportert. Den samlede sikkerhetsprofilen i denne studien var forenlig med det som er fastslått i onkologien og ved (TSC) med unntak av noe økt forekomst av oral candidiasis som ble rapportert hos 2,2 % ($n = 2/92$) av pasientene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Votubia i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved angiomyolipom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Innehaveren av markedsføringstillatelsen har fullført utviklingsplanene for Votubia til bruk hos barn (Paediatric Investigation Plans) ved refraktær epilepsi i forbindelse med TSC. Denne preparatomtalen har blitt oppdatert for å inkludere resultatene av studier med Votubia i den pediatriske populasjonen (se pkt. 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos pasienter med langtkomne solide tumorer er maksimal konsentrasjon av everolimus ($C_{\max}$) nådd etter en median tid på 1 time etter daglig administrasjon av 5 og 10 mg everolimus i fastende tilstand eller med et lett fett-fritt måltid. $C_{\max}$ er doseproposjonal mellom 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for en moderat hemmer av PgP.

Effekter av mat

Hos friske personer reduserte måltider med høyt fettinnhold systemisk eksponering av Votubia 10 mg tabletter (målt som AUC) med 22 % og maksimal blodkonsentrasjon $C_{\max}$ med 54 %. Måltider med lavt fettinnhold reduserte AUC med 32 % og $C_{\max}$ med 42 %.

Hos friske personer som tok en enkeltdose på 9 mg (3 x 3 mg) av Votubia dispergerbare tabletter i suspensjon, reduserte måltider med høyt fettinnhold AUC med 11,7 % og maksimal blodkonsentrasjon med 59,8 %. Måltider med lavt fettinnhold reduserte AUC med 29,5 % og $C_{\max}$ med 50,2 %.

Mat hadde imidlertid tilsynelatende ingen effekt på postabsorpsjonsfasens konsentrasjon/tid-profil 24 timer etter dosering for noen av doseringsformene.

Relativ biotilgjengelighet/bioekvivalens

I en studie av relativ biotilgjengelighet var $AUC_{0-\infty}$ for 5 x 1 mg everolimus tabletter gitt som en suspensjon i vann ekvivalent med 5 x 1 mg everolimus tabletter administrert som hele tabletter. $C_{\max}$ for 5 x 1 mg everolimus tabletter i suspensjon var 72 % av 5 x 1 mg everolimus hele tabletter.

I en bioekvivalensstudie var $AUC_{0-\infty}$ for 5 mg dispergerbar tablett gitt som en suspensjon i vann ekvivalent med 5 x 1 mg everolimus hele tabletter, og $C_{\max}$ for 5 mg dispergerbare tabletter i suspensjon var 64 % av 5 x 1 mg everolimus hele tabletter.

Distribusjon

Forholdet blod/plasma for everolimus, som er konsentrasjonsavhengig i området 5 til 5000 ng/ml, er 17 % til 73 %. Omtrent 20 % av everolimuskonsentrasjonen i blod foreligger i plasma hos kreftpasienter behandlet med 10 mg Votubia daglig. Binding til plasmaproteiner er ca. 74 % både hos friske personer og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med langtkomne solide tumorer var V_d 191 liter i det tilsynelatende sentrale kompartment og 517 liter i det tilsynelatende perifere kompartment.

Prekliniske studier hos rotter indikerer:

- Hurtig opptak av everolimus i hjernen etterfulgt av en langsom utpumping.
- At de radioaktive metabolittene av [3H]everolimus ikke passerer blod-hjernebarrieren i signifikant grad.
- En doseavhengig overgang til hjernen for everolimus, noe som samsvarer med hypotesen om metning av effluxpumpen i hjernens kapillære endotelceller.

- At samtidig administrering av PgP-hemmeren cyklosporin øker eksponeringen for everolimus i hjernebarken, som samsvarer med hemming av PgP i blod-hjernebarrieren.

Det finnes ingen kliniske data på distribusjon av everolimus i hjernen hos mennesker. Prekliniske studier på rotter viste distribusjon inn i hjernen etter både intravenøs og oral administrasjon.

Biotransformasjon

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og PgP. Etter oral administrasjon er everolimus hovedkomponenten som sirkulerer i humant blod. Seks hovedmetabolitter av everolimus er påvist i humant blod, inkludert tre monohydroksylerte metabolitter, to ringåpnede hydrolyse-produkter og et fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Disse metabolittene ble også påvist hos dyrearter brukt i toksisitetstudier og hadde ca. 100 ganger lavere aktivitet enn everolimus. Everolimus er derfor antatt å bidra til hovedandelen av den totale farmakologiske aktiviteten.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig CL/F av everolimus etter daglig dose på 10 mg hos pasienter med langtkomne solide tumorer var 24,5 l/t. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for everolimus er ca. 30 timer.

Ingen spesifikke studier på utskillelse har blitt utført med kreftpasienter. Det er imidlertid data tilgjengelig fra studier med transplanterte pasienter. Etter administrasjon av en enkeltdose radioaktivt merket everolimus til pasienter som også ble behandlet med ciklosporin, ble 80 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces, mens 5 % ble utskilt i urinen. Modersubstansen ble ikke påvist i urin eller feces.

Steady-state farmakokinetikk

Etter administrasjon av everolimus til pasienter med langtkomne solide tumorer var steady-state $AUC_{0-\tau}$ doseproporsjonal i intervallet 5 til 10 mg daglig dose. Steady-state ble nådd innen 2 uker. C_{max} er doseproporsjonal mellom 5 mg og 10 mg. t_{max} oppnås 1-2 timer etter doseinntak. Det var en signifikant korrelasjon mellom $AUC_{0-\tau}$ og bunnkonsentrasjon ved steady-state.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerheten, tolerabiliteten og farmakokinetikken til Votubia ble evaluert i to orale enkeltdosestudier av Votubia tabletter hos 8 og 34 voksne personer med nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon.

I den første studien var gjennomsnittlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) doblet i forhold til det som ble sett hos 8 personer med normal leverfunksjon.

I den andre studien ble 34 personer med ulik grad av nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normale personer, og det var da en 1,6 ganger, 3,3 ganger og 3,6 ganger økning i eksponering (dvs. AUC_{0-inf}) hos individer med henholdsvis lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

Simuleringer av flerdose farmakokinetikk støtter den anbefalte doseringen hos personer med nedsatt leverfunksjon basert på deres Child-Pugh status.

Basert på resultater fra de to studiene er dosejustering anbefalt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 170 pasienter med langtkomne solide tumorer, ble ingen signifikant påvirkning av kreatininclearance (25-178 ml/min) målt på CL/F for everolimus. Nedsatt

nyrefunksjon etter transplantasjon (kreatininclearance fra 11 til 107 ml/min) påvirket ikke farmakokinetikken til everolimus hos transplanterte pasienter.

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter med SEGA var $C_{\min}$ for everolimus omtrent doseproposjonal innenfor doseområdet fra 1,35 mg/m² til 14,4 mg/m².

Hos pasienter med SEGA i alderen < 10 år og 10-18 år, var verdiene for geometrisk gjennomsnittlig $C_{\min}$ normalisert til mg/m² doser, henholdsvis 54 % og 40 % lavere enn de som ble sett hos voksne (> 18 år), noe som tyder på at clearance av everolimus er høyere hos yngre pasienter. Begrensede data fra pasienter < 3 år (n = 13) viser at BSA-normalisert clearance er ca. to ganger høyere hos pasienter med lav BSA (BSA på 0,556 m²) enn hos voksne. Det antas derfor at steady state kan oppnås tidligere hos pasienter < 3 år (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger).

Farmakokinetikken til everolimus har ikke blitt undersøkt hos pasienter yngre enn 1 år. Det er imidlertid rapportert at aktiviteten av CYP3A4 er redusert ved fødselen og øker i løpet av første leveår, hvilket kan påvirke clearance hos denne pasientgruppen.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 111 pasienter med SEGA i intervallet fra 1,0 til 27,4 år (inkludert 18 pasienter i alderen 1 til under 3 år med BSA 0,42 m² til 0,74 m²) viste at BSA-normalisert clearance generelt er høyere hos yngre pasienter. Populasjonsfarmakokinetiske modellsimuleringer viste at en startdose på 7 mg/m² ville være nødvendig for å oppnå $C_{\min}$ i området 5 til 15 ng/ml hos pasienter yngre enn 3 år med SEGA. En høyere startdose på 7 mg/m² er derfor anbefalt for pasienter i alderen 1 til under 3 år (se pkt. 4.2).

Hos pasienter med TSC og refraktære anfall som fikk Votubia dispergerbare tabletter ble det observert en tendens mot en lavere $C_{\min}$ normalisert i forhold til dose (som mg/m²) hos yngre pasienter. Median $C_{\min}$ normalisert for mg/m² dose var lavere for den yngre aldersgruppen, noe som indikerer at clearance av everolimus (normalisert til BSA) var høyere hos yngre pasienter.

Hos pasienter med TSC og refraktære anfall ble konsentrasjonen av Votubia undersøkt hos 9 pasienter i alderen 1 til < 2 år. Doser på 6 mg/m² (absolutt doseringsintervall 1-5 mg) ble administrert og førte til minimumskonsentrasjoner mellom 2 og 10 ng/ml (median 5 ng/ml, totalt > 50 målinger). Ingen data er tilgjengelige hos pasienter med TSC-anfall under 1 års alder.

Eldre

I en populasjonsfarmakokinetisk vurdering av kreftpasienter, ble det ikke påvist at alder (27-85 år) hadde signifikant påvirkning på oral clearance av everolimus.

Etnisk bakgrunn

Oral clearance (CL/F) er tilsvarende hos japanske og kaukasiske kreftpasienter med tilsvarende leverfunksjon. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser, er oral clearance (CL/F) i gjennomsnitt 20 % høyere hos svarte transplanterte pasienter.

Farmakokinetisk(e)/farmakodynamisk(e) forhold

Hos pasienter med TSC og refraktære anfall indikerte en betinget logistisk regresjonsanalyse basert på kjernefasen av studie CRAD001M2304 for å estimere sannsynligheten for anfallsrespons versus Time Normalised(TN)- $C_{\min}$ stratifisert ved aldersundergrupper, at en 2-ganger økning i TN- $C_{\min}$ var forbundet med en 2,172-ganger økning (95 % KI: 1,339, 3,524) i odds for en anfallsrespons over de observerte TN- $C_{\min}$ områdene på 0,97 ng/ml til 16,40 ng/ml. Anfallsfrekvens ved baseline var en signifikant faktor i anfallsresponsen (med en oddsratio på 0,978 [95 % KI: 0,959, 0,998]). Dette resultatet var i samsvar med resultater fra en lineær regresjonsmodell, som predikerer log for absolutt anfallsfrekvens under vedlikeholdperioden i kjernefasen, som indikerte at for en 2-ganger økning i TN- $C_{\min}$ var det en statistisk signifikant reduksjon på 28 % (95 % KI: 12 %, 42 %) i absolutt anfallsfrekvens. Anfallsfrekvens ved baseline og TN- $C_{\min}$ var begge signifikante faktorer ($\alpha = 0,05$) for å forutsi den absolutte anfallsfrekvensen i den lineære regresjonsmodellen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til everolimus ble vurdert hos mus, rotter, minigriser, aper og kaniner. Målorganene var i hovedsak reproduksjonssystem (degenerasjon av testistubuli, redusert spermieantall i bitestiklene og atrofi av livmor) hos hanner og hunner i flere arter; lunger (økt antall alveolære makrofager) hos rotter og mus; pankreas (degranulering og vakuolisering av eksokrine celler hos henholdsvis aper og minigriser, og degenerering av øyceller hos aper) og øyne (fortetninger i linsens fremre suturlinje) kun hos rotter. Mindre endringer i nyre ble sett hos rotter (forverring av aldersrelatert lipofuscin i tubulært epitel, økt hydronefroser) og mus (forverring av tidligere skader). Det var ingen indikasjon på nyretoksisitet hos aper og minigriser.

Everolimus viste seg å spontant forverre bakgrunnssykdommer (kronisk myokarditt hos rotter, coxsackie-virusinfeksjon i plasma og hjerte hos aper, koksidiøse i gastrointestinaltrakten hos minigriser, hudlesjoner hos mus og aper). Disse funnene ble generelt observert ved systemisk eksponering innenfor terapeutisk nivå eller over, med unntak av funnene hos rotte, som forekom under terapeutisk nivå på grunn av høy fordeling til vev.

I en fertilitetsstudie med hannrotter ble testiklenes morfologi påvirket ved 0,5 mg/kg og over, og spermimotilitet, antall spermier og plasmanivå av testosteron ble redusert ved 5 mg/kg, som er innenfor det terapeutiske området, og medførte redusert fertilitet hos hannene. Det ble påvist reversibilitet.

I forplantningsstudier hos dyr ble ikke hunnens fertilitet påvirket. Orale doser med everolimus til hunnrotter på $\geq 0,1$ mg/kg (ca. 4 % av $AUC_{0-24\text{ timer}}$ hos pasienter som får en daglig dose på 10 mg) resulterte imidlertid i en økning i pre-implantasjonstap.

Everolimus krysset placenta og var toksisk for fosteret. Hos rotter forårsaket everolimus embryo/foster-toksisitet ved systemisk eksponering under terapeutisk nivå. Dette ble vist ved mortalitet og redusert fostervekt. Forekomsten av skjelettendringer og malformasjoner (f.eks. spaltet sternum) økte ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner ble embryotoksisitet vist ved en økning i sen resorpsjon.

I toksisitetsstudier på juvenile rotter omfattet systemisk toksisitet redusert kroppsvekt, matinntak og forsinket oppnåelse av visse utviklingsmessige milepæler, med full eller delvis bedring etter avsluttet dosering. Med unntak av funn på linser hos rotter (hvor yngre dyr syntes å være mer mottakelige) ser det ikke ut til å være noen signifikant forskjell i følsomhet for bivirkninger av everolimus hos juvenile dyr sammenlignet med voksne dyr. En toksisitetsstudie på juvenile aper viste ingen relevant toksisitet.

Gentoksisitetsstudier som dekket relevante gentoksisitetsendepunkter, viste ingen tegn på klastogen eller mutagen virkning. Administrasjon av everolimus i opptil 2 år indikerte ikke onkogenet potensiale hos mus og rotter opp til høyeste dose, tilsvarende henholdsvis 4,3 og 0,2 ganger estimert klinisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Butylert hydroksytoluen (E321)
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Hypromellose
Krysspovidon type A
Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Vannfri kolloidal silika

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter

2 år.

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter

3 år.

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter

3 år.

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

3 år.

Stabiliteten av suspensjonen er påvist i 30 minutter ved bruk av en oral sprøyte eller 60 minutter ved bruk av et lite glass. Suspensjonen må administreres umiddelbart etter at den er klargjort. Dersom den ikke er administrert i løpet av 30 minutter etter den er klargjort ved bruk av en oral sprøyte eller 60 minutter ved bruk av et lite glass, må suspensjonen kastes og en ny suspensjon må klargjøres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforert endoseblister av aluminium/polyamid/aluminium/PVC som inneholder 10 x 1 dispergerbare tabletter.

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter

Pakninger inneholder 30 x 1 dispergerbare tabletter.

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter

Pakninger inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbare tabletter.

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter

Pakninger inneholder 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbare tabletter.

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

Pakninger inneholder 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbare tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for bruk og håndtering

Bruk av en målesprøyte

Den forskrevne dosen Votubia dispergerbare tabletter skal legges i en 10 ml målesprøyte til oral dosering med måleintervaller på 1 ml. En total dose på 10 mg Votubia dispergerbare tabletter per sprøyte med maksimalt 5 dispergerbare tabletter må ikke overstiges. Dersom en høyere dose eller antall tabletter er nødvendig, må ytterligere en sprøyte klargjøres. De dispergerbare tablettene må ikke deles eller knuses. Omtrent 5 ml vann og 4 ml luft skal trekkes opp i sprøyten. Den fylte sprøyten skal plasseres i en beholder (med spissen opp) i 3 minutter, til Votubia dispergerbare tabletter er omdannet til en suspensjon. Sprøyten skal vendes forsiktig opp-ned 5 ganger rett før administrering. Etter at den klargjorte suspensjonen er inntatt, skal ca. 5 ml vann og 4 ml luft trekkes opp i den samme sprøyten og innholdet skal blandes forsiktig for å få gjenværende partikler til å bli en suspensjon. Hele volumet i sprøyten skal inntas.

Bruk av et lite glass

Den forskrevne dosen Votubia dispergerbare tabletter skal legges i et lite glass (maksimalt volum 100 ml) med ca. 25 ml vann. En total dose på 10 mg Votubia dispergerbare tabletter per glass med maksimalt 5 dispergerbare tabletter må ikke overstiges. Dersom en høyere dose eller antall tabletter er nødvendig, må ytterligere et glass klargjøres. De dispergerbare tablettene må ikke deles eller knuses. La det stå i 3 minutter til det dannes en suspensjon. Innholdet skal røres forsiktig med en skje rett før administrering. Etter inntak av den klargjorte suspensjonen, skal 25 ml vann tilsettes glasset og røres med den samme skjeen for å få gjenværende partikler til å bli en suspensjon. Hele volumet i glasset skal inntas.

En fullstendig og illustrert oversikt med instruksjoner for bruk er angitt på slutten av pakningsvedlegget under avsnittet "Instruksjoner for bruk".

Viktig informasjon for omsorgspersoner

Det er ikke kjent i hvilken grad everolimus absorberes ved topikal eksponering. Omsorgspersoner oppfordres derfor til å unngå kontakt med suspensjonen. Hendene bør vaskes grundig før og etter tilberedning av suspensjonen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

EU/1/11/710/014-015

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2. september 2011

Dato for siste fornyelse: 23. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Romania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 2,5 mg tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

10 x 1 tabletter
30 x 1 tabletter
100 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Votubia 2,5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 2,5 mg tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 5 mg tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

30 x 1 tabletter
100 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Votubia 5 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 5 mg tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 10 mg tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

10 x 1 tabletter
30 x 1 tabletter
100 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Votubia 10 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 10 mg tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 1 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett

30 x 1 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk

Tablettene må løses opp i vann før inntak.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/710/016

30 x 1 dispergerbare tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter, akseptert forkortet form [disp. tabl.], hvis påkrevd av tekniske
årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 2 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett

10 x 1 dispergerbare tabletter
30 x 1 dispergerbare tabletter
100 x 1 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tablettene må løses opp i vann før inntak.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter, akseptert forkortet form [disp. tabl.], hvis påkrevd av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 3 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett

30 x 1 dispergerbare tabletter
100 x 1 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tablettene må løses opp i vann før inntak.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/710/012	30 x 1 dispergerbare tabletter
EU/1/11/710/013	100 x 1 dispergerbare tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter, akseptert forkortet form [disp. tabl.], hvis påkrevd av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder 5 mg everolimus.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett

30 x 1 dispergerbare tabletter
100 x 1 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Tablettene må løses opp i vann før inntak.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/710/014	30 x 1 dispergerbare tabletter
EU/1/11/710/015	100 x 1 dispergerbare tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter, akseptert forkortet form [disp. tabl.], hvis påkrevd av tekniske årsaker

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter
everolimus

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Votubia 2,5 mg tabletter

Votubia 5 mg tabletter

Votubia 10 mg tabletter

everolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva **Votubia** er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker **Votubia**
3. Hvordan du bruker **Votubia**
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer **Votubia**
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva **Votubia er og hva det brukes mot**

Votubia er et legemiddel mot svulster og kan blokkere visse cellers vekst i kroppen. Den inneholder et virkestoff som heter everolimus. Det kan redusere størrelsen på nyresvulster som kalles nyreangiomyolipom og hjernesvulster som kalles subependymal gigantcelleastrocytom (SEGA). Disse svulstene er forårsaket av en genetisk sykdom som heter tuberøs sklerosekompleks (TSC).

Votubia tabletter brukes til å behandle:

- TSC med angiomyolipom i nyrene hos voksne der umiddelbar operasjon ikke er nødvendig.
- SEGA knyttet til TSC hos voksne og barn som ikke kan opereres.

2. Hva du må vite før du bruker **Votubia**

Dersom du behandles for TSC med nyreangiomyolipom, vil **Votubia** kun forskrives til deg av en lege som har erfaring i behandling av pasienter med TSC.

Hvis du behandles for SEGA assosiert med TSC, vil **Votubia** kun forskrives av en lege med erfaring i behandling av pasienter med SEGA og som har mulighet for å ta blodprøver slik at mengden **Votubia** i blodet ditt kan måles.

Følg alle legens instruksjoner nøye, siden de kan være forskjellige fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget. Hvis du har noen spørsmål om **Votubia** eller hvorfor det er skrevet ut til deg, spør legen din.

Bruk ikke **Votubia**

- **dersom du er allergisk** overfor everolimus, lignende virkestoff som sirolimus eller temsirolimus, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du har hatt allergiske reaksjoner tidligere, vennligst spør legen din om råd.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Votubia:

- dersom du har leverproblemer eller hvis du har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din. I så fall kan det hende at legen din forskriver en annen dose Votubia eller stopper behandlingen, enten for en kort periode eller permanent.
- dersom du har diabetes (høyt sukkernivå i blodet). Votubia kan øke blodsukkernivået og forverre diabetes mellitus. Dette kan medføre at man trenger behandling med insulin og/eller tabletter som reduserer blodsukkeret. Si ifra til legen din dersom du føler deg veldig tørst eller må late vannet hyppigere.
- dersom du må ta en vaksine mens du tar Votubia, siden vaksinerings kan være mindre effektiv. For barn som har SEGA er det viktig å diskutere barnevaksinasjonsprogrammet med legen før behandling med Votubia.
- dersom du har høyt kolesterol. Votubia kan øke mengden kolesterol og/eller andre fettstoffer i blodet.
- dersom du nylig har hatt en stor operasjon, eller hvis du fremdeles har et sår som ikke har grodd etter en operasjon. Votubia kan øke risikoen for at såret får problemer med å gro.
- dersom du har en infeksjon. Det kan være nødvendig å behandle infeksjonen før du starter behandling med Votubia.
- dersom du tidligere har hatt hepatitt B, fordi hepatitt B kan komme tilbake igjen under behandling med Votubia (se avsnitt 4 ‘Mulige bivirkninger’).
- hvis du har fått eller snart skal få strålebehandling.

Votubia kan også:

- forårsake munnsår (orale sårdannelse).
- svekke immunsystemet ditt. Det kan derfor være risiko for at du får en infeksjon mens du tar Votubia. Rådfør deg med legen din dersom du har feber eller andre tegn på infeksjon. Noen infeksjoner kan være alvorlige og kan ha livstruende konsekvenser hos voksne og barn.
- påvirke nyrefunksjonen din. Legen din vil derfor følge med på nyrefunksjonen din mens du bruker Votubia.
- forårsake kortpustethet, hoste og feber (se avsnitt 4 ‘Mulige bivirkninger’).
- forårsake komplikasjoner ved strålebehandling. Alvorlige komplikasjoner ved strålebehandling (slik som kortpustethet, kvalme, diaré, hudutslett og sårhet i munnen, tannkjøttet og halsen), inkludert dødelige tilfeller, har blitt observert hos enkelte pasienter som ble behandlet med everolimus samtidig med strålebehandling eller som ble behandlet med everolimus kort tid etter strålebehandling. I tillegg har oppblussing av stråleinduserte hudreaksjoner (såkalt radiation recall syndrome, som omfatter rødhet i huden eller lungebetennelse i områder hvor tidligere strålebehandling ble gitt) blitt rapportert hos pasienter som tidligere har fått strålebehandling. Si ifra til legen din om du planlegger å få strålebehandling i nærmeste fremtid, eller om du har fått strålebehandling tidligere.

Si ifra til legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

Det vil tas blodprøver før og regelmessig under behandlingen for å kontrollere antallet blodceller (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) i kroppen din. Dette gjøres for å sjekke om Votubia har en uønsket effekt på disse cellene. Det vil også tas blodprøver for å kontrollere nyrefunksjonen din (nivåer av kreatinin, urinstoff i blod eller urinprotein), leverfunksjonen din (transaminasenivå) og nivået av blodsukker og lipider, siden dette også kan påvirkes av Votubia.

Hvis du får Votubia for behandling av SEGA assosiert med TSC, er regelmessige blodprøver også nødvendig for å måle hvor mye Votubia som finnes i blodet ditt. Dette vil hjelpe legen din til å bestemme hvor mye Votubia du trenger.

Barn og ungdom

Votubia kan brukes av barn og ungdom SEGA assosiert med TSC.

Votubia skal ikke brukes av barn eller ungdom med TSC som har nyreangiomyolipom uten SEGA, da det ikke er studert hos disse pasientene.

Andre legemidler og Votubia

Votubia kan påvirke virkningen av andre legemidler. Dersom du tar andre legemidler samtidig som du tar Votubia, kan det hende at legen din vil endre dosen av Votubia eller de andre legemidlene.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Disse kan øke risikoen for bivirkninger med Votubia:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol eller flukonazol og andre legemidler brukt til behandling av soppinfeksjoner.
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, antibiotika brukt til behandling av bakterieinfeksjoner.
- ritonavir, og andre legemidler brukt til behandling av hivinfeksjon/aids.
- verapamil eller diltiazem, brukt til behandling av hjertesykdom eller høyt blodtrykk.
- dronedaron, et legemiddel brukt for å regulere hjerterytmen din.
- ciklosporin, et legemiddel brukt for å forhindre at kroppen avstøter transplanterte organer.
- imatinib, brukt for å hemme veksten av unormale celler.
- angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere (slik som ramipril), brukt til å behandle høyt blodtrykk eller andre hjerte-karproblemer.
- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Disse kan redusere effekten av Votubia:

- rifampicin, brukt til behandling av tuberkulose (TB).
- efavirenz eller nevirapin, brukt til behandling av hivinfeksjon/aids.
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) et naturlegemiddel brukt til behandling av depresjon og andre tilstander.
- deksametason, et kortikosteroid som blir brukt til å behandle en rekke ulike tilstander, inkludert betennelses- eller immunproblemer.
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre epilepsilegemidler brukt for å hindre anfall.

Alle legemidlene listet over bør unngås mens du behandles med Votubia. Hvis du bruker noen av disse, kan legen din bytte til et annet legemiddel eller endre Votubiadosen.

Hvis du bruker epilepsilegemidler kan en endring i dosen av epilepsilegemidlene (økning eller reduksjon) gjøre at endringer i Votubia-dosen er nødvendig. Legen din vil avgjøre dette. Vennligst informer legen din dersom dosen av epilepsilegemidlet ditt endres.

Inntak av Votubia sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du behandles med Votubia, da dette kan øke mengden Votubia i blodet, muligens til et skadelig nivå.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Votubia kan skade et ufødt barn og er ikke anbefalt under graviditet. Si ifra til legen din hvis du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og inntil 8 uker etter avsluttet behandling. Hvis du, til tross for disse tiltakene, tror at du kan ha blitt gravid, spør legen din om råd før du tar mer Votubia.

Amming

Votubia kan skade et barn som ammes. Du bør ikke amme under behandlingen og 2 uker etter siste dose med Votubia. Si ifra til legen din dersom du ammer.

Fertilitet

Votubia kan påvirke mannlig og kvinnelig fertilitet. Snakk med legen din dersom du ønsker å få barn.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg kronisk trøtt (fatigue er en svært vanlig bivirkning), vær spesielt forsiktig ved bilkjøring og bruk av maskiner.

Votubia inneholder laktose

Votubia inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Votubia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Votubia finnes som tabletter og dispergerbare tabletter. Ta konsekvent bare tablettene eller bare de dispergerbare tablettene og aldri en kombinasjon av begge. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen av Votubia

Hvis du får Votubia til behandling av TSC med nyreangiomyolipom, er den vanlige dosen 10 mg én gang daglig.

En høyere eller lavere dose kan anbefales av legen din basert på dine individuelle behov for behandling, for eksempel hvis du har problemer med leveren eller hvis du bruker enkelte andre legemidler i tillegg til Votubia.

Hvis du får Votubia til behandling av TSC med SEGA, vil legen din bestemme hvilken dose Votubia du trenger avhengig av:

- alderen din
- kroppsstørrelsen din
- hvilken tilstand leveren din er i
- hvilke andre legemidler du bruker.

Du vil ta blodprøver i løpet av behandlingen med Votubia. Dette er for å måle mengden Votubia i blodet ditt og finne ut hvilken daglig dose som er riktig for deg.

Hvis du opplever visse bivirkninger (se avsnitt 4) mens du bruker Votubia, kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten for en kort periode eller permanent.

Hvordan du bruker Votubia

- Ta Votubia tabletter én gang daglig.
- Ta de til samme tid hver dag.
- Du kan enten ta de med eller uten mat, men du må gjøre det likt hver dag.

Svelg tablettene hele med et glass vann. Ikke tygg eller knus tablettene. Dersom du tar Votubia tabletter til behandling av TSC med SEGA og hvis du ikke kan svelge tablettene kan du røre dem ut i et glass vann:

- Legg tablettene du skal innta i et glass vann (ca. 30 ml).
- Rør innholdet i glasset forsiktig rundt til tablettene løser seg opp (ca. 7 minutter) og drikk innholdet umiddelbart.
- Fyll glasset med samme mengde vann (ca. 30 ml), rør forsiktig det resterende innholdet og innta hele mengden for å sikre at du får i deg hele dosen din med Votubiatabletter.

- Hvis nødvendig, drikk mer vann for å vaske ut enhver rest i munnen din.

Informasjon spesielt til omsorgspersoner

Det anbefales at omsorgspersoner unngår kontakt med suspensjonen av Votubia dispergerbare tabletter. Vask hendene grundig før og etter tilberedning av suspensjonen.

Dersom du tar for mye av Votubia

- Hvis du har tatt for mye Votubia, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt tablettene dine, kontakt lege eller sykehus umiddelbart. Øyeblikkelig behandling kan være nødvendig.
- Ta med pakningen og dette pakningsvedlegget så legen vet hva som har blitt tatt.

Dersom du har glemt å ta Votubia

Hvis du glemmer en dose, ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte tablettene.

Dersom du avbryter behandling med Votubia

Ikke avbryt behandling med Votubia tabletter med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP å ta Votubia og søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du eller barnet ditt opplever noen av følgende tegn på en allergisk reaksjon:

- vanskeligheter med å puste eller svelge
- opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg (tegn på angioødem)
- kraftig kløe i huden med et rødt utslett eller vabler

Alvorlige bivirkninger av Votubia er:

Svært vanlige bivirkninger (*kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*)

- Feber, hoste, pustevansker, tungpustethet (tegn på betennelse i lungene grunnet infeksjon, også kjent som lungebetennelse (pneumoni))

Vanlige bivirkninger (*kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*)

- Hevelse, følelse av tunghet eller stramhet, smerter, begrenset bevegelse av kroppsdeler (dette kan forekomme hvor som helst i kroppen, og er et potensielt tegn på en unormal oppbygging av væske i bløte vev på grunn av en blokkering i det lymfatiske system, også kjent som lymfødem)
- Utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (tegn på alvorlig allergisk reaksjon, også kjent som overfølsomhet)
- Feber, hoste, pustevansker, pipende pust (tegn på lungebetennelse, også kjent som pneumonitt)

Mindre vanlige bivirkninger (*kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*)

- Utslett med små væskefylte blemmer som opptrer på rødfarget hud (tegn på virusinfeksjon som potensielt kan være alvorlig, også kjent som herpes zoster)
- Feber, frysninger, rask pust og hjerterytme, utslett og muligens forvirring og desorientering (tegn på alvorlig infeksjon, også kjent som sepsis)

Dersom du får noen av disse bivirkningene, si ifra til legen din umiddelbart da disse kan ha livstruende konsekvenser.

Andre mulige bivirkninger av Votubia er:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Øvre luftveisinfeksjon
- Sår hals og rennende nese (nasofaryngitt)
- Hodepine, trykk i øynene, nesen eller kinnområdet (tegn på infeksjon i bihulene og nesegangene, også kjent som bihulebetennelse)
- Urinveisinfeksjon
- Høye nivåer av lipider (fett) i blodet (hyperkolesterolemi)
- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Hoste
- Munnsår
- Diaré
- Magesyke (brekninger)
- Akne
- Hudutslett
- Tretthet (fatigue)
- Feber
- Menstruasjonsforstyrrelser slik som fravær av menstruasjonsperioder (amenoré) eller uregelmessig menstruasjon
- Sår hals (faryngitt)
- Hodepine, svimmelhet, tegn på høyt blodtrykk (hypertensjon)

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Infeksjon i mellomøret
- Høvent, blødende tannkjøtt (tegn på tannkjøttbetennelse, også kjent som gingivitt)
- Hudinfeksjon (cellulitt)
- Høye nivåer av fett i blodet (hyperlipidemi, økte triglyserider)
- Lave nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Høye nivåer av sukker i blodet (hyperglykemi)
- Tretthet, kortpustethet, svimmelhet, blek hud (tegn på lavt nivå av røde blodceller, også kjent som anemi)
- Feber, sår hals eller munnsår på grunn av infeksjoner (tegn på lavt nivå av hvite blodceller, også kjent som leukopeni, lymfopeni, nøytropeni)
- Spontane blødninger eller blåmerker (tegn på lave nivåer av blodplater, også kjent som trombocytopeni)
- Munnsmerter
- Neseblødning (epistakse)
- Følelse av magesyke (kvalme)
- Magesmerter
- Sterke smerter, som kan være stikkende, i nedre del av magen og bekkenområdet, sammen med uregelmessig menstruasjon (cyste på eggstokken)
- Økt mengde luft i magen (flatulens)
- Forstoppelse
- Magesmerter, kvalme, brekninger diaré, hevelse og oppblåsthet i magen (tegn til betennelse i mageslimhinnen, også kjent som gastritt eller viral gastroenteritt)
- Tørr hud, kløe (pruritus)
- En betennelsestilstand i huden karakterisert av rødhet, kløe og bløte væskefylte blemmer som blir skjellete, skorpe belagte eller forhardede (kviselignende utslett)
- Hårtap (alopesi)
- Protein i urinen
- Menstruasjonsforstyrrelser slik som kraftig menstruasjon (menoragi), eller vaginal blødning
- Søvnvansker (insomni)

- Irritabilitet
- Aggresjon
- Høy konsentrasjon av et enzym i blodet som kalles laktatdehydrogenase som sier noe om helsetilstanden til visse organer
- Høyt nivå av hormonet som utløser eggløsning (økt luteiniserende hormon i blodet)
- Vekttap

Mindre vanlige bivirkninger (*kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*)

- Muskelkramper, feber, rødbrun urin som kan være symptom på en muskelsykdom (rabdomyolyse)
- Hoste med slim, bryst smerter, feber (tegn på betennelse i luftveiene, også kjent som viral bronkitt)
- Smaksforstyrrelser (dysgeusi)
- Menstruasjonsforstyrrelser slik som forsinket menstruasjon
- Høyere nivåer av kvinnelige reproduksjonshormoner (økt follikkelstimulerende hormon i blodet)

Ikke kjent (*kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data*)

- Reaksjon i områder hvor tidligere strålebehandling ble gitt, f.eks. rødhet i huden eller lungebetennelse (oppblussing av stråleindusert hudreaksjon (såkalt radiation recall syndrome))
- Forverring av bivirkninger ved strålebehandling

Dersom disse bivirkningene blir alvorlige, fortell det til legen din og/eller apoteket. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne hvis behandlingen avbrytes i et par dager.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som bruker everolimus til behandling av andre tilstander enn TSC:

- Nyresykdommer: endret hyppighet eller fravær av urinering kan være symptomer på nyresvikt og har blitt observert hos noen pasienter som bruker everolimus. Andre symptomer kan omfatte endret nyrefunksjonstest (økt kreatinin).
- Symptomer på hjertesvikt slik som kortpustethet, pustevansker ved liggende stilling, hevelse i bein eller føtter
- Blokkering eller obstruksjon av en blodåre (vene) i foten (dyp venetrombose). Symptomer kan omfatte hevelse og/eller smerter i et av beina, vanligvis i leggen, rødme eller varm hud i det berørte området
- Problemer med sårtilheling
- Høye konsentrasjoner av sukker i blodet (hyperglykemi)

Hos noen pasienter som tidligere har hatt hepatitt B, har det kommet tilbake igjen når de har tatt everolimus. Si ifra til legen din dersom du får symptomer på hepatitt B under behandling med everolimus. De første symptomene kan være feber, hudutslett, leddsmerte og inflammasjon. Andre symptomer kan være tretthet (fatigue), tap av appetitt, kvalme, gulsott (gulhet i huden), og smerter i øvre høyre del av magen. Blek avføring eller mørk urin kan også være tegn på hepatitt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Votubia

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
- Blisteret skal åpnes rett før du tar Votubia tabletter.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller ser ut som om den kan ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Votubia tabletter

- Virkestoff er everolimus.
Hver Votubia 2,5 mg tablett inneholder 2,5 mg everolimus
Hver Votubia 5 mg tablett inneholder 5 mg everolimus
Hver Votubia 10 mg tablett inneholder 10 mg everolimus
- Andre innholdsstoffer er butylert hydroksytoluen (E321), magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, krysspovidon type A, vannfri laktose (se avsnitt 2 "Votubia inneholder laktose").

Hvordan Votubia tabletter ser ut og innholdet i pakningen

Votubia 2,5 mg tabletter er hvite til svakt gule, avlange tabletter. De er merket med "LCL" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 5 mg tabletter er hvite til svakt gule, avlange tabletter. De er merket med "5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 10 mg tabletter er hvite til svakt gule, avlange tabletter. De er merket med "UHE" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 2,5 mg tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforert endoseblister med 10 x 1 tabletter i hver.

Votubia 5 mg tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforert endoseblister med 10 x 1 tabletter i hver.

Votubia 10 mg tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforert endoseblister med 10 x 1 tabletter i hver.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Romania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter

everolimus

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva **Votubia** er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker **Votubia**
3. Hvordan du bruker **Votubia**
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer **Votubia**
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva **Votubia er og hva det brukes mot**

Votubia dispergerbare tabletter inneholder et virkestoff som kalles everolimus. Det brukes til å behandle barn fra 2 år og oppover og voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering (epilepsi), forbundet med en genetisk sykdom som heter tuberøs sklerosekompleks (TSC). Det brukes når andre legemidler mot epilepsi ikke kan kontrollere anfallene. Partielle anfall begynner med å påvirke bare den ene siden av hjernen, men kan spre seg og påvirke større områder på begge sider av hjernen (kalt en "sekundær generalisering"). **Votubia** gis sammen med andre legemidler mot epilepsi.

Votubia er også et legemiddel mot svulster og kan blokkere visse cellers vekst i kroppen. Det kan redusere størrelsen på hjernesvulster som kalles subependymal gigantcelleastrocytom (SEGA), som også er forårsaket av TSC.

Votubia dispergerbare tabletter brukes til å behandle SEGA forbundet med TSC hos voksne og barn som ikke kan opereres.

2. Hva du må vite før du bruker **Votubia**

Votubia vil kun forskrives av en lege med erfaring i behandling av pasienter med SEGA eller anfall og som har mulighet for å ta blodprøver, slik at mengden **Votubia** i blodet ditt kan måles.

Følg alle legens instruksjoner nøye, siden de kan være forskjellige fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget. Hvis du har noen spørsmål om **Votubia** eller hvorfor det er skrevet ut til deg, spør legen din.

Bruk ikke Votubia

- **dersom du er allergisk** overfor everolimus, lignende virkestoff som sirolimus eller temsirolimus, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du har hatt allergiske reaksjoner tidligere, vennligst spør legen din om råd.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Votubia:

- dersom du har leverproblemer eller hvis du har hatt en sykdom som kan ha påvirket leveren din. I så fall kan det hende at legen din forskriver en annen dose Votubia eller stopper behandlingen, enten for en kort periode eller permanent.
- dersom du har diabetes (høyt sukkernivå i blodet). Votubia kan øke blodsukkernivået og forverre diabetes mellitus. Dette kan medføre at man trenger behandling med insulin og/eller tabletter som reduserer blodsukkeret. Si ifra til legen din dersom du føler deg veldig tørst eller må late vannet hyppigere.
- dersom du må ta en vaksine mens du tar Votubia, siden vaksiner kan være mindre effektiv. For barn som har SEGA eller anfall er det viktig å diskutere barnevaksinasjonsprogrammet med legen før behandling med Votubia.
- dersom du har høyt kolesterol. Votubia kan øke mengden kolesterol og/eller andre fettstoffer i blodet.
- dersom du nylig har hatt en stor operasjon, eller hvis du fremdeles har et sår som ikke har grodd etter en operasjon. Votubia kan øke risikoen for at såret får problemer med å gro.
- dersom du har en infeksjon. Det kan være nødvendig å behandle infeksjonen før du starter behandling med Votubia.
- dersom du tidligere har hatt hepatitt B, fordi hepatitt B kan komme tilbake igjen under behandling med Votubia (se avsnitt 4 'Mulige bivirkninger').
- hvis du har fått eller snart skal få strålebehandling.

Votubia kan også:

- forårsake munnsår (orale sårdannelser).
- svekke immunsystemet ditt. Det kan derfor være risiko for at du får en infeksjon mens du tar Votubia. Rådfør deg med legen din dersom du har feber eller andre tegn på infeksjon. Noen infeksjoner kan være alvorlige og kan ha livstruende konsekvenser hos voksne og barn.
- påvirke nyrefunksjonen din. Legen din vil derfor følge med på nyrefunksjonen din mens du bruker Votubia.
- forårsake kortpustethet, hoste og feber (se pkt. 4 'Mulige bivirkninger').
- forårsake komplikasjoner ved strålebehandling. Alvorlige komplikasjoner ved strålebehandling (slik som kortpustethet, kvalme, diaré, hudutslett og sårhet i munnen, tannkjøttet og halsen), inkludert dødelige tilfeller, har blitt observert hos enkelte pasienter som ble behandlet med everolimus samtidig med strålebehandling eller som ble behandlet med everolimus kort tid etter strålebehandling. I tillegg har oppblussing av stråleinduserte hudreaksjoner (såkalt radiation recall syndrome, som omfatter rødhet i huden eller lungebetennelse i områder hvor tidligere strålebehandling ble gitt) blitt rapportert hos pasienter som tidligere har fått strålebehandling. Si ifra til legen din om du planlegger å få strålebehandling i nærmeste fremtid, eller om du har fått strålebehandling tidligere.

Si ifra til legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

Det vil tas blodprøver før og regelmessig under behandlingen for å kontrollere antallet blodceller (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) i kroppen din. Dette gjøres for å sjekke om Votubia har en uønsket effekt på disse cellene. Det vil også tas blodprøver for å kontrollere nyrefunksjonen din (nivåer av kreatinin, urinstoff i blod eller urinprotein), leverfunksjonen din (transaminasenivå) og nivået av blodsukker og lipider, siden dette også kan påvirkes av Votubia.

Regelmessige blodprøver er også nødvendig for å måle hvor mye Votubia som finnes i blodet ditt. Dette vil hjelpe legen din til å bestemme hvor mye Votubia du trenger.

Barn og ungdom

Votubia kan brukes hos barn og ungdom med SEGA forbundet med TSC.

Votubia skal ikke brukes hos barn under 2 år med TSC og anfall.

Andre legemidler og Votubia

Votubia kan påvirke virkningen av andre legemidler. Dersom du tar andre legemidler samtidig som du tar Votubia, kan det hende at legen din vil endre dosen av Votubia eller de andre legemidlene.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Disse kan øke risikoen for bivirkninger med Votubia:

- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol eller flukonazol og andre legemidler brukt til behandling av soppinfeksjoner.
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, antibiotika brukt til behandling av bakterieinfeksjoner.
- ritonavir, og andre legemidler brukt til behandling av hivinfeksjon/aids.
- verapamil eller diltiazem, brukt til behandling av hjertesykdom eller høyt blodtrykk.
- dronedaron, et legemiddel brukt for å regulere hjerterytmen din.
- ciklosporin, et legemiddel brukt for å forhindre at kroppen avstøter transplanterte organer.
- imatinib, brukt for å hemme veksten av unormale celler.
- angiotensinconverterende enzym (ACE)-hemmere (slik som ramipril), brukt til å behandle høyt blodtrykk eller andre hjerte-karproblemer.
- cannabidiol (brukes blant annet for behandling av anfall).

Disse kan redusere effekten av Votubia:

- rifampicin, brukt til behandling av tuberkulose (TB).
- efavirenz eller nevirapin, brukt til behandling av hivinfeksjon/aids.
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) et naturlegemiddel brukt til behandling av depresjon og andre tilstander.
- deksametason, et kortikosteroid som blir brukt til å behandle en rekke ulike tilstander, inkludert betennelses- eller immunproblemer.
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital og andre epilepsilegemidler brukt for å hindre anfall.

Alle legemidlene listet over bør unngås mens du behandles med Votubia. Hvis du bruker noen av disse, kan legen din bytte til et annet legemiddel eller endre Votubia-dosen.

Hvis du bruker epilepsilegemidler kan en endring i dosen av epilepsilegemidlene (økning eller reduksjon) gjøre at endringer i Votubia-dosen er nødvendig. Legen din vil avgjøre dette. Vennligst informer legen din dersom dosen av epilepsilegemidlet ditt endres.

Hvis du følger en bestemt diett for å redusere hyppigheten av anfallene dine, må du informere legen din før du tar Votubia.

Inntak av Votubia sammen med mat og drikke

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du behandles med Votubia, da dette kan øke mengden Votubia i blodet, muligens til et skadelig nivå.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Votubia kan skade et ufødt barn og er ikke anbefalt under graviditet. Si ifra til legen din hvis du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og inntil 8 uker etter avsluttet behandling. Hvis du, til tross for disse tiltakene, tror at du kan ha blitt gravid, spør legen din om råd før du tar mer Votubia.

Amming

Votubia kan skade et barn som ammes. Du bør ikke amme under behandlingen og 2 uker etter siste dose med Votubia. Si ifra til legen din dersom du ammer.

Fertilitet

Votubia kan påvirke mannlig og kvinnelig fertilitet. Snakk med legen din dersom du ønsker å få barn.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg kronisk trøtt (fatigue er en svært vanlig bivirkning), vær spesielt forsiktig ved kjøring og bruk av maskiner.

Votubia inneholder laktose

Votubia inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Votubia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Votubia finnes som tabletter og dispergerbare tabletter. Ta konsekvent bare tablettene eller bare de dispergerbare tablettene og aldri en kombinasjon av begge. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den vanlige dosen av Votubia

Legen din vil bestemme hvilken dose Votubia du trenger avhengig av:

- alderen din
- kroppsstørrelsen din
- hvilken tilstand leveren din er i
- hvilke andre legemidler du bruker.

Du vil ta blodprøver i løpet av behandlingen med Votubia. Dette er for å måle mengden Votubia i blodet ditt og finne ut hvilken daglig dose som er riktig for deg.

Hvis du opplever visse bivirkninger (se avsnitt 4) mens du bruker Votubia, kan legen din redusere dosen eller stoppe behandlingen, enten for en kort periode eller permanent.

Hvordan du bruker Votubia

- Ta Votubia dispergerbare tabletter én gang daglig.
- Ta de til samme tid hver dag.
- Du kan enten ta de med eller uten mat, men du må gjøre det likt hver dag.

Ta Votubia dispergerbare tabletter kun som en oral suspensjon

Ikke tygg eller knus de dispergerbare tablettene. Ikke svelg de hele. Du må blande de dispergerbare tablettene med vann til de danner en uklar væske (kjent som en oral suspensjon).

Hvordan du klargjør og tar en oral suspensjon

Gjør klar den orale suspensjonen ved å blande de dispergerbare tablettene med vann enten i en målesprøyte eller i et lite glass. Du må drikke suspensjonen umiddelbart etter at den er klargjort. Hvis du ikke drikker den innen 30 minutter når en oral sprøyte har blitt brukt eller innen 60 minutter når et lite glass har blitt brukt, kast det og lag en ny suspensjon. Vennligst studer den detaljerte instruksjonen på slutten av dette pakningsvedlegget for å lære hvordan du gjør dette. Spør legen din eller på apoteket dersom du er usikker.

Informasjon spesielt til omsorgspersoner

Det anbefales at omsorgspersoner unngår kontakt med suspensjonen av Votubia dispergerbare tabletter. Vask hendene grundig før og etter tilberedning av suspensjonen.

Dersom du tar for mye av Votubia

- Hvis du har tatt for mye Votubia, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt dine dispergerbare tabletter, kontakt lege eller sykehus umiddelbart. Øyeblikkelig behandling kan være nødvendig.
- Ta med pakningen og dette pakningsvedlegget så legen vet hva som har blitt tatt.

Dersom du har glemt å ta Votubia

Hvis du glemmer en dose, ta neste dose som planlagt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte dispergerbare tablettene.

Dersom du avbryter behandling med Votubia

Ikke avbryt behandling med Votubia dispergerbare tabletter med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

STOPP å ta Votubia og søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du eller barnet ditt opplever noen av følgende tegn på en allergisk reaksjon:

- vanskeligheter med å puste eller svelge
- opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg (tegn på angioødem)
- kraftig kløe i huden med et rødt utslett eller vabler

Alvorlige bivirkninger av Votubia er:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Feber, hoste, pustevansker, tungpustethet (tegn på betennelse i lungene grunnet infeksjon, også kjent som lungebetennelse (pneumoni))

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Hevelse, følelse av tunghet eller stramhet, smerter, begrenset bevegelse av kroppsdeler (dette kan forekomme hvor som helst i kroppen, og er et potensielt tegn på en unormal oppbygging av væske i bløte vev på grunn av en blokkering i det lymfatiske system, også kjent som lymfødem)
- Utslett, kløe, elveblest, puste- eller svelgevansker, svimmelhet (tegn på alvorlig allergisk reaksjon, også kjent som overfølsomhet)
- Feber, hoste, pustevansker, pipende pust (tegn på lungebetennelse, også kjent som pneumonitt)

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Utslett med små væskefylte blemmer som opptrer på rødfarget hud (tegn på virusinfeksjon som potensielt kan være alvorlig, også kjent som herpes zoster)
- Feber, frysninger, rask pust og hjerterytme, utslett og muligens forvirring og desorientering (tegn på alvorlig infeksjon, også kjent som sepsis)

Dersom du får noen av disse bivirkningene, si ifra til legen din umiddelbart da disse kan ha livstruende konsekvenser.

Andre mulige bivirkninger av Votubia er:

Svært vanlige bivirkninger (*kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*)

- Øvre luftveisinfeksjon
- Sår hals og rennende nese (nasofaryngitt)
- Hodepine, trykk i øynene, nesen eller kinnområdet (tegn på infeksjon i bihulene og nesegangene, også kjent som bihulebetennelse)
- Urinveisinfeksjon
- Høye nivåer av lipider (fett) i blodet (hyperkolesterolemi)
- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Hoste
- Munnsår
- Diaré
- Magesyke (brekninger)
- Akne
- Hudutslett
- Tretthet (fatigue)
- Feber
- Menstruasjonsforstyrrelser slik som fravær av menstruasjonsperioder (amenoré) eller uregelmessig menstruasjon
- Sår hals (faryngitt)
- Hodepine, svimmelhet, tegn på høyt blodtrykk (hypertensjon)

Vanlige bivirkninger (*kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*)

- Infeksjon i mellomøret
- Høvent, blødende tannkjøtt (tegn på tannkjøttbetennelse, også kjent som gingivitt)
- Hudinfeksjon (cellulitt)
- Høye nivåer av fett i blodet (hyperlipidemi, økte triglyserider)
- Lave nivåer av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Høye nivåer av sukker i blodet (hyperglykemi)
- Tretthet, kortpustethet, svimmelhet, blek hud (tegn på lavt nivå av røde blodceller, også kjent som anemi)
- Feber, sår hals eller munnsår på grunn av infeksjoner (tegn på lavt nivå av hvite blodceller, også kjent som leukopeni, lymfopeni, nøytropeni)
- Spontane blødninger eller blåmerker (tegn på lave nivåer av blodplater, også kjent som trombocytopeni)
- Munnsmerter
- Neseblødning (epistakse)
- Følelse av magesyke (kvalme)
- Magesmerter
- Sterke smerter, som kan være stikkende, i nedre del av magen og bekkenområdet, sammen med uregelmessig menstruasjon (cyste på eggstokken)
- Økt mengde luft i magen (flatulens)
- Forstoppelse
- Magesmerter, kvalme, brekninger diaré, hevelse og oppblåsthet i magen (tegn til betennelse i mageslimhinnen, også kjent som gastritt eller viral gastroenteritt)
- Tørr hud, kløe (pruritus)
- En betennelsestilstand i huden karakterisert av rødhet, kløe og bløte væskefylte blemmer som blir skjellede, skorpe belagte eller forhardede (kviselignende utslett)
- Hårtap (alopesi)

- Protein i urinen
- Menstruasjonsforstyrrelser slik som kraftig menstruasjon (menoragi), eller vaginal blødning
- Søvnvansker (insomni)
- Irritabilitet
- Aggresjon
- Høy konsentrasjon av et enzym i blodet som kalles laktatdehydrogenase som sier noe om helsetilstanden til visse organer
- Høyt nivå av hormonet som utløser eggløsning (økt luteiniserende hormon i blodet)
- Vekttap

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Muskelkramper, feber, rødbrun urin som kan være symptom på en muskelsykdom (rabdomyolyse)
- Hoste med slim, brystmerter, feber (tegn på betennelse i luftveiene, også kjent som viral bronkitt)
- Smaksforstyrrelser (dysgeusi)
- Menstruasjonsforstyrrelser slik som forsinket menstruasjon
- Høyere nivåer av kvinnelige reproduksjonshormoner (økt follikkelstimulerende hormon i blodet)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Reaksjon i områder hvor tidligere strålebehandling ble gitt, f.eks. rødhet i huden eller lungebetennelse (oppblussing av stråleindusert hudreaksjon (såkalt radiation recall syndrome))
- Forverring av bivirkninger ved strålebehandling

Dersom disse bivirkningene blir alvorlige, fortell det til legen din og/eller apoteket. De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne hvis behandlingen avbrytes i et par dager.

Følgende bivirkninger har blitt rapportert hos pasienter som bruker everolimus til behandling av andre tilstander enn TSC:

- Nyresykdommer: endret hyppighet eller fravær av urinerings kan være symptomer på nyresvikt og har blitt observert hos noen pasienter som bruker everolimus. Andre symptomer kan omfatte endret nyrefunksjonstest (økt kreatinin).
- Symptomer på hjertesvikt slik som kortpustethet, pustevansker ved liggende stilling, hevelse i bein eller føtter
- Blokkering eller obstruksjon av en blodåre (vene) i foten (dyp venetrombose). Symptomer kan omfatte hevelse og/eller smerter i et av beina, vanligvis i leggen, rødme eller varm hud i det berørte området
- Problemer med sårtilheling
- Høye konsentrasjoner av sukker i blodet (hyperglykemi)

Hos noen pasienter som tidligere har hatt hepatitt B, har det kommet tilbake igjen når de har tatt everolimus. Si ifra til legen din dersom du får symptomer på hepatitt B under behandling med everolimus. De første symptomene kan være feber, hudutslett, leddsmerte og inflammasjon. Andre symptomer kan være tretthet (fatigue), tap av appetitt, kvalme, gulsott (gulhet i huden), og smerter i øvre høyre del av magen. Blek avføring eller mørk urin kan også være tegn på hepatitt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Votubia

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
- Blisteret skal åpnes rett før du tar Votubia dispergerbare tabletter.
- Stabiliteten av suspensjonen er påvist i 60 minutter. Suspensjonen må inntas umiddelbart etter at den er klargjort. Dersom du ikke bruker den i løpet av 60 minutter, må suspensjonen kastes og en ny må gjøres klar.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller ser ut som om den kan ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Votubia dispergerbare tabletter

- Virkestoff er everolimus.
Hver Votubia 1 mg dispergerbare tablett inneholder 1 mg everolimus
Hver Votubia 2 mg dispergerbare tablett inneholder 2 mg everolimus
Hver Votubia 3 mg dispergerbare tablett inneholder 3 mg everolimus
Hver Votubia 5 mg dispergerbare tablett inneholder 5 mg everolimus
- Andre innholdsstoffer er butylert hydroksytoluen (E321), magnesiumstearat, laktosemonohydrat, hypromellose, krysspovidon type A, mannitol, mikrokrystallinsk cellulose og vannfri kolloidal silika (se avsnitt 2 "Votubia inneholder laktose").

Hvordan Votubia dispergerbare tabletter ser ut og innholdet i pakningen

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter er hvite til svakt gule, runde, flate tabletter med en skrå kant og uten delestrek. De er merket med "D1" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter er hvite til svakt gule, runde, flate tabletter med en skrå kant og uten delestrek. De er merket med "D2" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 3 mg dispergerbare tabletter er hvite til svakt gule, runde, flate tabletter med en skrå kant og uten delestrek. De er merket med "D3" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 5 mg dispergerbare tabletter er hvite til svakt gule, runde, flate tabletter med en skrå kant og uten delestrek. De er merket med "D5" på den ene siden og "NVR" på den andre.

Votubia 1 mg dispergerbare tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30 dispergerbare tabletter i perforert endoseblister med 10 x 1 tabletter i hver.

Votubia 2 mg dispergerbare tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbare tabletter i perforert endoseblister med 10 x 1 tabletter i hver.

Votubia 3 mg og Votubia 5 mg dispergerbare tabletter er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbare tabletter i perforert endoseblister med 10 x 1 tabletter i hver.

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Romania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

INSTRUKSJONER FOR BRUK

Les og følg disse instruksjonene nøye slik at du vet nøyaktig hvordan du skal klargjøre legemidlet. Den vil se ut som en uklar væske (kjent som en oral suspensjon).

Bruk en målesprøyte eller et lite glass kun når du klargjør og inntar Votubia suspensjonen – ikke bruk det til noe annet.

Viktig informasjon:

Votubia dispergerbare tabletter skal kun tas som en suspensjon.

Disse instruksjonene gjelder når du skal ta en dose som er mellom 1 mg og 10 mg.

- Den høyeste dosen du kan ta på én gang ved å bruke en målesprøyte eller et lite glass er 10 mg med maksimalt 5 tabletter.
- Dersom du trenger en høyere dose eller trenger mer enn 5 tabletter, del dosen og gjenta trinnene og bruk den samme sprøyten eller det samme lille glasset.
- Spør legen din eller på apoteket om hvordan du skal dele dosen din dersom du er usikker.

Omsorgspersoner bør prøve å unngå få den orale suspensjonen på huden. Oppbevares utilgjengelig for barn.

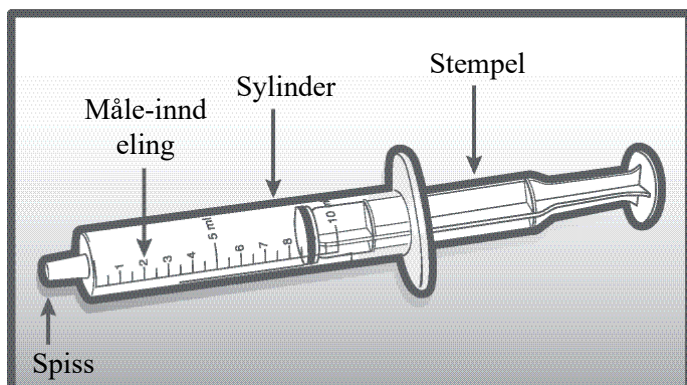
Det skal kun brukes vann (vann fra springen dersom det kan drikkes eller flaskevann uten kullsyre) for å lage suspensjonen. Ikke bruk juice eller andre væsker.

Pasienten må drikke suspensjonen umiddelbart etter at den er klargjort. Hvis pasienten ikke drikker den innen 30 minutter når en oral sprøyte har blitt brukt eller innen 60 minutter når et lite glass har blitt brukt, kast det og lag en ny suspensjon.

Instruksjoner for omsorgspersoner som klargjør suspensjonen ved bruk av en målesprøyte:

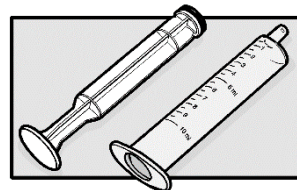
Du trenger:

- Blisterbrettet med Votubia dispergerbare tabletter
- Saks til å åpne blisteret
- 10 ml målesprøyte med 1 ml måleintervaller (til engangsbruk): se figur under
- 2 rene glass
- Ca. 30 ml vann



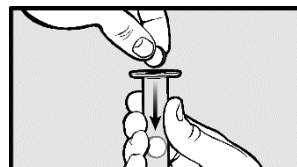
Klargjøring

1. Vask og tørk hendene dine.
2. Trekk ut stempelet på 10 ml målesprøyten og fjern det fullstendig fra sprøytesylindren.

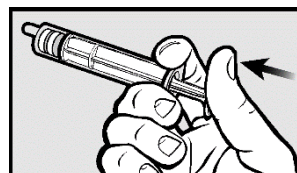


Tilsett de dispergerbare tablettene

3. Bruk saks til å åpne blisteret langs den stiplede linjen. Ta ut de dispergerbare tablettene fra blisteret. Legg dem umiddelbart opp i sprøytesylindren.

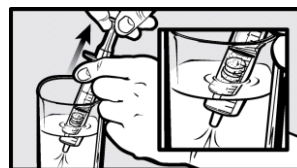


4. Sett stempelet på plass igjen i sprøytesylindren. Press stempelet nedover til det når de dispergerbare tablettene.



Tilsett vann

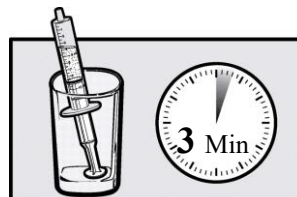
5. Fyll et lite glass med vann (vann fra springen dersom det kan drikkes eller flaskevann uten kullsyre). Sett sprøytespissen ned i vannet. Trekk opp ca. 5 ml vann ved å trekke stempelet sakte ut til det når merket for 5 ml på sprøyten.



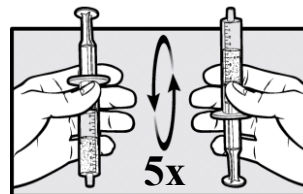
NB: Mengden vann i målesprøyten trenger ikke være nøyaktig, men alle tablettene bør være dekket. Dersom noen av tablettene setter seg fast i den øvre, tørre delen av målesprøyten, bank forsiktig på målesprøyten til de faller ned i vannet.

Blande legemidlet

6. Hold målesprøyten med spissen opp. Trekk stemplet rolig ned for å trekke inn luft til det når merket for 9 ml på sprøyten.
7. Plasser den fylte målesprøyten i et rent, tomt glass med spissen vendt oppover. Vent i 3 minutter – til de dispergerbare tablettene er fullstendig oppløst.

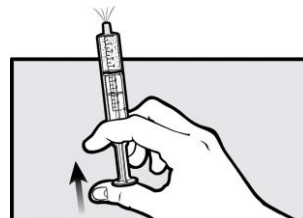


8. Bland legemidlet ved å vende målesprøyten sakte opp og ned fem ganger rett før dosen gis. Ikke rist den. Bruk den orale suspensjonen med en gang. Dersom du ikke inntar den innen 30 minutter, må du kaste den og lage en ny suspensjon.



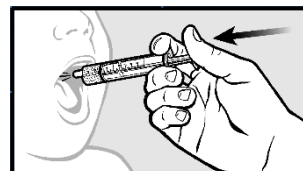
Fjern luften

9. Hold målesprøyten slik at spissen peker oppover. Press stempelet sakte inn for å fjerne det meste av luften (det er OK at det er igjen litt luft i spissen).



Ta legemidlet

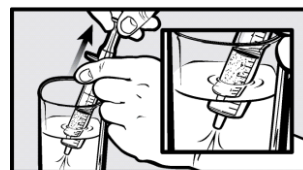
10. Sett målesprøyten inn i munnen til pasienten. Press stemplet rolig inn slik at hele volumet i målesprøyten overføres.



11. Fjern forsiktig målesprøyten fra pasientens munn.

Forsikre deg om at alt legemiddel er tatt

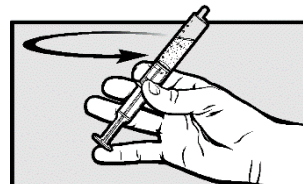
12. Sett sprøytespissen ned i glasset som er fylt med vann. Trekk opp 5 ml vann ved å trekke stemplet sakte ut.



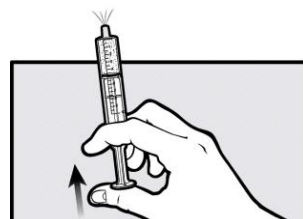
13. Hold målesprøyten med sprøytespissen oppover. Trekk stemplet rolig ned for å trekke inn luft til det når merket for 9 ml på sprøyten.



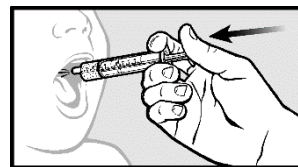
14. Med sprøytespissen pekende oppover roteres vannet rundt for å ta med evt. rester av legemidlet i sprøyten.



15. Hold målesprøyten slik at spissen peker oppover. Press stempelet sakte inn for å fjerne det meste av luften.



16. Sett målesprøyten inn i munnen til pasienten. Press stemplet rolig inn for å gi hele volumet i målesprøyten.



17. Fjern forsiktig målesprøyten fra pasientens munn.

Dersom den totale dosen som er forskrevet er mer enn 10 mg eller må klargjøres ved bruk av mer enn 5 dispergerbare tabletter, gjenta trinn 2 til 17 for å gi resten av dosen.

Rydde opp

18. Spør på apoteket hvordan målesprøyten skal kastes.
19. Vask og tørk hendene dine.

Instruksjoner for pasienter eller omsorgspersoner som klargjør suspensjonen ved bruk av et lite glass:

Du trenger:

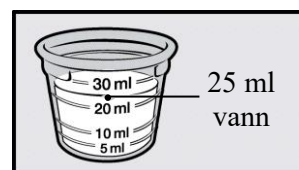
- Blisteret med Votubia dispergerbare tabletter
- Saks til å åpne blisteret
- 1 lite glass (maksimalt volum 100 ml)
- 30 ml målebeger for å måle opp vann
- Ca. 50 ml vann for å lage suspensjonen
- Skje til å røre med

Klargjøring

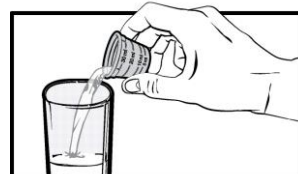
1. Vask og tørk hendene dine.

Tilsett vann

2. Tilsett ca. 25 ml vann til målebegeret på 30 ml. Mengden vann som tilsettes trenger ikke være nøyaktig.



3. Hell vannet fra målebegeret over i det lille glasset.



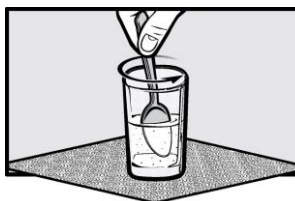
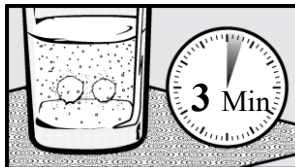
Tilsett de dispergerbare tablettene

4. Bruk saks til åpne blisteret langs den stiplede linjen. Ta ut de dispergerbare tablettene fra blisteret.
5. Tilsett de dispergerbare tablettene til vannet.



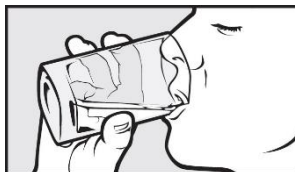
Blande legemidlet

6. Vent i 3 minutter til de dispergerbare tablettene er fullstendig oppløst.
7. Rør forsiktig om innholdet i glasset med en skje og fortsett så umiddelbart til trinn 8.



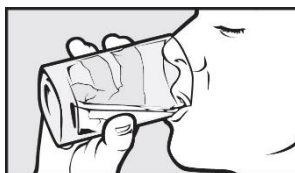
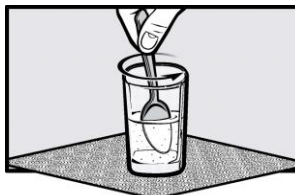
Innta legemidlet

8. Pasienten må umiddelbart drikke all suspensjonen i glasset. Dersom suspensjonen ikke er brukt innen 60 minutter, kast den og lag en ny suspensjon.



Forsikre deg om at alt legemiddel er tatt

9. Fyll på glasset med samme mengde vann (ca. 25 ml). Rør om innholdet med den samme skjeen for å ta med evt. rester av legemiddel som er igjen i glasset eller på skjeen.
10. Pasienten må drikke all suspensjonen i glasset.
Dersom den totale dosen som er forskrevet er mer enn 10 mg eller må klargjøres ved bruk av mer enn 5 dispergerbare tabletter, gjenta trinn 2 til 10 for å gi resten av dosen.



Rydde opp

11. Vask glasset og skjeen grundig med rent vann. Tørk glasset og skjeen med tørkepapir. Oppbevar dem på et tørt og rent sted til neste gang.



12. Vask og tørk hendene dine.
-