

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Votubia 2,5 mg tabletter

En tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 74 mg laktos.

Votubia 5 mg tabletter

En tablett innehåller 5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 149 mg laktos.

Votubia 10 mg tabletter

En tablett innehåller 10 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 297 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Votubia 2,5 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter, cirka 10,1 mm i längd och 4,1 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "LCL" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 5 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter, cirka 12,1 mm i längd och 4,9 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "5" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 10 mg tabletter

Vita till gulaktiga, avlånga tabletter, cirka 15,1 mm i längd och 6,0 mm i bredd, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "UHE" på ena sidan och "NVR" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Renalt angiomyolipom associerat med tuberös skleroskomplexet (TSC)

Votubia är indicerat för behandling av vuxna patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC med risk för komplikationer (baserat på faktorer som tumörstorlek, förekomst av aneurysm, multipla eller bilaterala tumörer) men för vilka omedelbar kirurgi inte krävs.

Indikationen baseras på analyser av förändringar av angiomyolipomens totala volym.

Subependymalt jättecelsastrocytom (SEGA) associerat med TSC

Votubia är indicerat för behandling av vuxna och barn med SEGA associerat med TSC som kräver terapeutisk intervention, men för vilka kirurgi inte är lämpligt.

Indikationen baseras på analyser av förändringar av SEGA-volym. Annan klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom, har inte visats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Votubia ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med TSC och koncentrationsbestämning.

Dosering

Renalt angiomyolipom associerat med TSC

Rekommenderad dos är 10 mg everolimus en gång dagligen. Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

SEGA associerat med TSC

Noggrann titrering kan vara nödvändigt för att uppnå optimal terapeutisk effekt. Vilka doser som tolereras och är effektiva varierar mellan patienter. Samtidig behandling med antiepileptika kan påverka metabolismen av everolimus och kan bidra till sådana variationer (se avsnitt 4.5).

Doseringen är individuell och baseras på kroppsytan (body surface area, BSA) enligt Dubois formel, med vikt (W) i kg och höjd (H) i centimeter:

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

Rekommenderad startdos av Votubia för behandling av patienter med SEGA är 4,5 mg/m². En högre startdos om 7 mg/m² rekommenderas för patienter mellan 1 och 3 år, baserat på farmakokinetiska modeller (se avsnitt 5.2). Olika styrkor av Votubia tabletter kan kombineras för att uppnå önskad dos.

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska fastställas senast 1 vecka efter behandlingsstart. Dosen ska titreras till en dalkoncentration på 5 till 15 ng/ml. Dosen kan höjas för att uppnå en högre dalkoncentration inom målintervallet för att uppnå optimal effekt, med förbehåll för tolerabiliteten.

Dosen ska titreras individuellt med en dosökning på 2,5 mg åt gången i syfte att nå dalkoncentrationen för optimalt kliniskt svar. Vid planering av dositeringen ska effekt, säkerhet, samtidig medicinering och aktuell dalkoncentration beaktas. Individuellt anpassad dositering kan baseras på det enkla förhållandet:

$$\text{Ny everolimusdos} = \text{nuvarande dos} \times (\text{målkoncentration} / \text{nuvarande koncentration})$$

Exempel: patientens nuvarande dos utifrån kroppsytan är 2,5 mg och steady state-koncentrationen är 4 ng/ml. I syfte att nå en målkoncentration som är högre än den lägsta koncentrationen $C_{\min}$ på 5 ng/ml, t.ex. 8 ng/ml, blir den nya everolimusdosen 5 mg (en ökning med 2,5 mg jämfört med nuvarande dagliga dos). I de fall där den nya dosen är inte en multipel av 2,5 mg, bör den avrundas till närmast tillgängliga tablettstyrka.

Doseringsrekommendationerna för barn med SEGA är desamma som för vuxna, förutom hos patienter mellan 1 och 3 år och hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2).

SEGA-volymer ska utvärderas ca 3 månader efter behandlingsstart med Votubia och efterföljande dosjusteringar ska göras med hänsyn till SEGA-volym, motsvarande dalkoncentration och tolerabilitet.

När en stabil dos har uppnåtts bör dalkoncentrationen monitoreras, var 3:e till 6:e månad hos patienter med föränderlig kroppsytan (BSA), och var 6:e till 12:e månad hos patienter med stabil BSA, under hela behandlingen.

Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

Dosjustering på grund av biverkningar

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkningar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Votubia vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. För dosreduktion som understiger lägsta tillgängliga styrka bör dosering varannan dag övervägas.

Tabell 1 sammanfattar rekommendationer för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt 4.4).

Tabell 1 Rekommendationer för dosjustering av Votubia

Biverkning	Svårighetsgrad ¹	Dosjustering av Votubia
Icke-infektiös pneumonit	grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	grad 3	Gör uppehåll med Votubiabehandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Överväg återinsättning av Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Stomatit	grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.

Övrig icke-hematologisk toxicitet (exklusive metabola händelser)	grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.
	grad 3	Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med Votubiabehandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Överväg att återinsätta Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning. Sätt ut Votubia.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Trombocytopeni	grad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.
	grad 3 och 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
Neutropeni	grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.
	grad 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
Febril neutropeni	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) och ingen feber. Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
¹ Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Koncentrationsbestämning

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod **krävs**.

Dalkoncentrationen ska fastställas senast 1 vecka efter den första dosen, efter eventuella dosändringar eller byte av beredningsform, efter eventuell behandlingsstart av CYP3A4-hämmare, ändrad dosering av dessa (se avsnitt 4.4 och 4.5) eller efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2). Dalkoncentrationen ska fastställas 2-4 veckor efter påbörjad eller ändrad samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.4 och 4.5) för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer.

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod är ett **alternativ** som bör övervägas för patienter som behandlas för renalt angiomyolipom associerat med TSC (se avsnitt 5.1) efter initiering eller förändring av samtidig administrering med CYP3A4-inducerare eller –

hämmare (se avsnitt 4.4 och 4.5) eller efter förändrad leverstatus (Child-Pugh) (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2).

När så är möjligt bör samma analys och laboratorium för koncentrationsbestämning användas under hela behandlingen.

Byte av beredningsform

Votubia finns i två beredningsformer: tabletter och dispergerbara tabletter. Votubia tabletter och Votubia dispergerbara tabletter får **inte** användas omväxlande. De två beredningsformerna får inte kombineras för att uppnå önskad dos. Samma beredningsform ska användas genomgående, lämplig för den indikation som behandlas.

Vid byte av beredningsform bör dosen justeras till närmaste milligramstyrka av den nya beredningsformen och dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka senare (se "Koncentrationsbestämning" ovan).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:

- Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): rekommenderad dos är 7,5 mg dagligen.
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): rekommenderad dos är 5 mg dagligen.
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Votubia rekommenderas enbart om den förväntade nyttan överväger den eventuella risken. I dessa fall ska en dos om 2,5 mg dagligen inte överskridas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Om patientens leverfunktionstatus (Child-Pugh) förändras under behandlingen rekommenderas dosjustering.

Patienter med SEGA associerat med TSC:

Patienter <18 år:

Votubia rekommenderas inte hos patienter <18 år med SEGA och nedsatt leverfunktion.

Patienter ≥18 år:

- Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): 75 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): 50 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Votubia rekommenderas endast om den förväntade nyttan överväger risken. I dessa fall får dosen inte överstiga 25 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska fastställas senast 1 vecka efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Votubia för barn i åldern 0 till 18 år med renalt angiomyolipom associerat med TSC utan SEGA har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet, effekt och farmakokinetisk profil för Votubia för barn under 1 års ålder med SEGA associerat med TSC har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Kliniska studieresultat för Votubia har inte visat någon påverkan på tillväxt och pubertal utveckling.

Administreringssätt

Votubia ska ges oralt en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag och alltid på samma sätt, antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Votubia tabletter ska sväljas hela med ett glas vatten. Tabletterna får inte tuggas eller krossas. För patienter med TSC som har SEGA och som inte kan svälja tabletter kan Votubia-tabletten/tabletterna lösas upp helt i ett glas med ca 30 ml vatten genom varsam omrörning tills tabletten/tabletterna har sönderfallit fullständigt (cirka 7 minuter) omedelbart före intag. Efter att lösningen intagits måste kvarvarande rester lösas upp med samma mängd vatten och därefter intas (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Icke-infektiös pneumonit

Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) har beskrivits som mycket vanlig hos patienter med framskriden njurcellscancer (RCC) som behandlas med everolimus (se avsnitt 4.8). Vissa fall har varit svåra och i sällsynta fall har fatal utgång observerats. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) uteslutas (se avsnitt "Infektioner" nedan). Patienterna ska rådats att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna.

Patienter som utvecklar röntgenologiska förändringar som tyder på icke-infektiös pneumonit och som har få eller inga symtom kan fortsätta med Votubia-behandlingen utan dosjustering. Om symtomen är måttliga ska behandlingsavbrott övervägas tills symtomen förbättras. Behandling med kortikosteroider kan vara indicerad. Votubia kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50 % lägre än den dos som gavs tidigare.

Om symtomen på icke-infektiös pneumonit är svåra ska Votubia utsättas, och behandling med kortikosteroider kan vara tillräddlig tills de kliniska symtomen avklingar. Votubia kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50 % lägre än den dos som gavs tidigare, beroende på de individuella kliniska omständigheterna.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) övervägas.

Infektioner

Everolimus har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoainfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt 4.8). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatit B-virus, har beskrivits hos patienter som tar everolimus. Hos vuxna och barn har vissa av dessa infektioner varit svåra (t.ex. orsakat sepsis inklusive septisk chock, andnings- eller leversvikt) och har i några fall varit fatala (se avsnitt 4.8).

Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med Votubia. Pågående infektioner ska behandlas på lämpligt sätt och vara fullständigt behandlade innan behandling med Votubia påbörjas. Var uppmärksam på symtom och tecken på infektion under behandling med

Votubia. Om diagnos på infektion ställs, sätt omedelbart in lämplig behandling och överväg att göra uppehåll eller avsluta behandlingen med Votubia.

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Votubia omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antimykotikum.

Fall av *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP), några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunosuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunosuppressiva medel.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symtom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstsmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad av luftvägarna eller tunga, med eller utan påverkan på andning) (se avsnitt 4.5).

Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukositis, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med Votubia (se avsnitt 4.8). Stomatit inträffar oftast inom de första 8 veckorna av behandlingen. En enarmad studie hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med Afinitor (everolimus) plus exemestan, tyder på att användning av en alkoholfri oral kortikosteroidlösning, administrerad som munskölj under de inledande 8 behandlingsveckorna kan minska förekomsten och svårighetsgraden av stomatit (se avsnitt 5.1). Hantering av stomatit kan därmed innefatta profylaktisk (hos vuxna) och/eller terapeutisk lokal behandling med en alkoholfri oral kortikosteroidlösning som munskölj. Emellertid ska produkter som innehåller alkohol, väteperoxid, jod eller timjanderivat undvikas, eftersom de kan förvärra tillståndet. Övervakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiserats (se avsnitt 4.5).

Blödning

Allvarliga fall av blödning, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med everolimus vid användning inom onkologi. Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterats vid användning inom TSC.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar Votubia, särskilt vid samtidig behandling med aktiva substanser som är kända för att påverka trombocytfunktionen eller kan öka risken för blödning, samt hos patienter med anamnes på blödningsrubbnings. Vårdpersonal och patienter bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödning under hela behandlingsperioden, särskilt om flera riskfaktorer för blödning föreligger.

Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med Votubia (se avsnitt 4.8). Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer som kan försämra njurfunktionen ytterligare.

Laboratorietester och monitorering

Njurfunktion

Förhöjda värden av serumkreatinin, vanligen lätt förhöjda, och proteinuri har rapporterats hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt 4.8). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum.

Blodglukos

Hyperglykemi har rapporterats hos patienter som använder Votubia (se avsnitt 4.8). Monitorering av fasteglukosvärdet i serum rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Votubia ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Votubia sätts in.

Blodlipider

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) har rapporterats hos patienter som använder Votubia. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum, liksom insättning av lämplig medicinsk behandling, rekommenderas också.

Hematologiska parametrar

Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt 4.8). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum.

Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av **måttliga** CYP3A4- och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. Övervakning av dalkoncentrationerna av everolimus och dosjustering av Votubia kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med **potenta** CYP3A4/PgP-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Votubia och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iakttas när Votubia tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Votubia tas tillsammans med något sådant läkemedel (t ex pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivat av ergotalkaloider eller karbamazepin), ska patienten följas upp med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för det oralt administrerade CYP3A4-substratet (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Votubia rekommenderas inte för användning hos patienter:

- **≥18 år** och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) såvida inte den förväntade nyttan överväger den eventuella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- **<18 år med SEGA** och nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B och C) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vaccinationer

Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Votubia (se avsnitt 4.5). För barn med SEGA som inte kräver omedelbar behandling rekommenderas att barnvaccinationsprogrammet med levande vacciner fullföljs innan behandling med Votubia påbörjas, i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer.

Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårläkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive Votubia. Försiktighet bör därför iakttas vid användning av Votubia tiden före och efter kirurgiskt ingrepp.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Strålbehandlingskomplikationer

Allvarliga och kraftiga strålreaktioner (som t.ex. strålningsesofagit, strålningspneumonit och strålningsskada i huden), inklusive fall med dödlig utgång har rapporterats när everolimus tagits under eller en kort tid efter strålbehandling. Försiktighet ska därför iakttas för potentiering av strålbehandlingstoxicitet hos patienter som tar everolimus i nära tidsmässig relation till strålbehandling.

Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome, RRS) har dessutom rapporterats hos patienter som tagit everolimus och fått strålbehandling tidigare. Vid RRS ska uppehåll eller utsättning av behandlingen med everolimus övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Everolimus är ett CYP3A4-substrat och även ett substrat för och måttlig hämmare av PgP. Därför kan absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av produkter som påverkar CYP3A4 och/eller PgP. *In vitro* är everolimus en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6.

Kända och teoretiska interaktioner med vissa hämmare och inducerare av CYP3A4 och PgP återges i tabell 2 nedan.

CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanser som hämmar CYP3A eller PgP kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

CYP3A4- och PgP-inducerare som minskar koncentrationerna av everolimus

Substanser som är inducerare av CYP3A4 eller PgP kan minska blodkoncentrationerna av everolimus genom att öka metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

Tabell 2 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 gånger (intervall 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 gånger (intervall 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia och potenta hämmare rekommenderas inte.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimus koncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare		
Erytromycin	AUC ↑4,4 gånger (intervall 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 gånger (intervall 0,9-3,5)	Försiktighet bör iaktas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. <i>För patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, bör en dosreduktion till 5 mg eller 2,5 mg dagligen övervägas. Emellertid finns det inga kliniska data med denna dosjustering. På grund av variabilitet mellan patienter är de rekommenderade dosjusteringarna eventuellt inte optimala för alla individer. Därför rekommenderas noggrann monitorering av biverkningar. Om behandling med den måttliga hämmaren avbryts, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringsstad för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Votubiadosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades (se även Koncentrationsbestämning i avsnitt 4.2). <i>För patienter med SEGA associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig
Imatinib	AUC ↑ 3,7 gånger C _{max} ↑ 2,2 gånger	
Verapamil	AUC ↑3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 gånger (intervall 0,3-3,8)	
Ciklosporin oralt	AUC ↑2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-hämmare)	AUC ↑2.5 gånger C _{max} ↑2.5 gånger	
Flukonazol	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	
Diltiazem		
Dronedaron	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	

		CYP3A4- eller PgP-hämmare, sänk den dagliga dosen med ca 50 %. Ytterligare dossänkning kan krävas för att hantera biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4). Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka efter tillägg av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare. Om den måttliga hämmaren sätts ut, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringsperiod för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Votubiasdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka senare (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas (stor spridning av effekten).	Kombination ska undvikas.
Potentia och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %) C _{max} ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	Undvik samtidig användning av potentia CYP3A4-inducerare.
Dexametason	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	<i>För patienter med renalt angiomyolipom associerat med TSC:</i> Om patienter behöver samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare, bör en dosökning av Votubia från 10 mg dagligen upp till 20 mg dagligen övervägas, med användande av dosökningar på 5 mg eller mindre, tillämpat på dag 4 och dag 8 efter det att behandling med inducerare påbörjats. Denna dos predikteras anpassa AUC till intervallet som har observerats utan samtidig behandling med inducerare. Emellertid finns inga kliniska data med denna dosanpassning. Om en behandling med induceraren avbryts, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan Votubiasdosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades (se även Koncentrationsbestämning i avsnitt 4.2). <i>För patienter med SEGA associerat med TSC:</i>
Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	

		Patienter som samtidigt får potenta CYP3A4-inducerare kan behöva en högre dos av Votubia för att uppnå samma exponering som patienter som inte tar potenta inducerare. Dosen ska titreras till dalkoncentrationer på 5 till 15 ng/ml. Vid koncentrationer under 5 ng/ml kan den dagliga dosen ökas med 2,5 mg varannan vecka med kontroll av dalnivån och bedömning av tolerabiliteten innan dosen höjs. Tillägg av ytterligare en kraftig CYP3A4-inducerare kräver nödvändigtvis ingen ytterligare dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter tillägg av ytterligare en inducerare. Justera dosen med dosökningar på 2,5 mg enligt behov för att bibehålla målkoncentrationen. När en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare avslutas, behövs nödvändigtvis ingen dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter att behandlingen med en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare har avslutats. Om alla potenta inducerare sätts ut, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan Votubiadosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas 2-4 veckor senare för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i exponering förväntas.	Beredningar som innehåller johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

Substanser vars plasmakoncentration eventuellt kan påverkas av everolimus

De systemiska koncentrationer som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro* resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A4, och everolimus ledde till att C_{max} för midazolam ökade med 25 % och $AUC_{(0-inf)}$ med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4).

Koncentrationerna av karbamazepin, klobazam och klobazammetaboliten N-desmetylklobazam ökade med ca 10 % efter intag av everolimus i EXIST-3 (studie CRAD001M2304). Även om koncentrationsökningen av dessa antiepileptika inte är kliniskt signifikant, kan dosjustering av antiepileptika med smalt terapeutiskt index, t.ex. karbamazepin, behöva övervägas. Everolimus hade ingen inverkan på koncentrationerna av antiepileptika som är substrat för CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat och zonisamid).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer

Immunresponsen på en vaccination kan eventuellt påverkas, och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Votubia. Användning av levande vacciner bör undvikas under behandling med Votubia. Exempel på levande vacciner är vaccin mot influensa (intranasalt), mässling, påssjuka, röda hund, polio (peroralt), tuberkulos (BCG, Bacillus Calmette-Guérin), gula febern, vattkoppor och tyfoidfeber (stam Ty21a).

Strålbehandling

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet har rapporterats hos patienter som fått everolimus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t ex icke östrogeninnehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubarligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling.

Manliga patienter ska inte avrådas från att försöka få barn.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Everolimus rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i human bröstmjolk. Hos råttor, däremot, passerar everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför bör kvinnor som tar everolimus inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men sekundär amenorré associerat med obalans av luteiniserande hormon (LH)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter (se även avsnitt 5.3 för prekliniska observationer på

reproduktionssystemen hos djur av bägge kön). Baserat på icke-kliniska fynd kan manlig och kvinnlig fertilitet påverkas av behandling med everolimus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Votubia har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner om de upplever trötthet under behandlingen med Votubia.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Tre randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade, pivotala, fas III-studier med dubbelblinda och öppna behandlingsperioder och en icke-randomiserad, öppen fas II-studie med en behandlingsgrupp ligger till grund för säkerhetsprofilen av Votubia (n=612, varav 409 patienter < 18 år; exponeringstiden var i median 36,8 månader [intervall: 0,5 till 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad fas III-studie som jämförde tilläggsbehandling med låg respektive hög exponering av everolimus (låg dalkoncentration [LT=low trough], intervall 3-7 ng/ml [n=117], och hög dalkoncentration [HT=high trough], intervall 9-15 ng/ml [n=130]) med placebo (n=119) hos patienter med TSC och refraktära partiella anfall, vilka stod på 1 till 3 antiepileptika. Mediantiden för den dubbelblinda behandlingsperioden var 18 veckor. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (361 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 30,4 månader (intervall: 0,5 till 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=79) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med antingen TSC och renalt angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lymfangioleiomyomatos (LAM) och renalt angiomyolipom (n=5). Mediantiden för blindad behandling i studien var 48,1 veckor (intervall: 2 till 115) för patienter som fick Votubia och 45,0 veckor (intervall: 9 till 115) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (112 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 46,9 månader (intervall: 0,5 till 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=78) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med TSC och SEGA oavsett ålder. Mediantiden för blindad behandling i studien var 52,2 veckor (intervall: 24 till 89) för de patienter som fick Votubia och 46,6 veckor (intervall: 14 till 88) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (111 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 47,1 månader (intervall: 1,9 till 58,3).
- CRAD001C2485: Detta är en prospektiv, öppen, enarmad fas II-studie av everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Mediantiden för exponering var 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2).

Nedan beskrivs de biverkningar som bedöms vara associerade med användning av Votubia, baserat på granskning och medicinsk bedömning av samtliga biverkningar som har rapporterats i ovanstående studier.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) från poolade säkerhetsdata är (i fallande ordning): stomatit, feber, nasofaryngit, diarré, övre luftvägsinfektion, kräkning, hosta, hudutslag, huvudvärk, amenorré, akne, pneumoni, sinuit, urinvägsinfektion, oregelbunden menstruation, faryngit, minskad aptit, trötthet, hyperkolesterolemi och hypertoni.

De vanligaste biverkningarna av grad 3-4 (incidens $\geq 1\%$) var pneumoni, stomatit, amenorré, neutropeni, feber, oregelbunden menstruation, hypofosfatemi, diarré och cellulit. Gradering enligt CTCAE, version 3.0 och 4.03.

Biverkningar i tabellformat

Tabell 3 visar incidensen av biverkningar och baseras på sammanslagna data från patienter som fått everolimus i de tre TSC-studierna (innefattande både dubbelblind fas och, i förekommande fall, öppen förlängningsfas). Biverkningarna listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Biverkningar som har rapporterats i TSC-studier

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner, pneumoni ^a , urinvägsinfektion, sinuit, faryngit
Vanliga	Otitis media, cellulit, streptokockfaryngit, viral gastroenterit, gingivit
Mindre vanliga	Herpes zoster, sepsis, viral bronkit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Anemi, neutropenia, leukopenia, trombocytopeni, lymfopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperkolesterolemi
Vanliga	Hypertriglyceridemia, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperglykemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomnia, aggressivitet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Dysgeusi
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Lymfödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta
Vanliga	Näsblod, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Stomatit ^b , diarré, kräkning
Vanliga	Förstoppning, illamående, buksmärta, flatulens, oral smärta, gastrit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag ^c , akne
Vanliga	Torr hud, acneiform dermatit, klåda, alopeci
Mindre vanliga	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket vanliga	Amenorré ^d , oregelbunden menstruation ^d
Vanliga	Menorragi, ovariala cystor, vaginal blödning
Mindre vanliga	Försenad menstruation ^d
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber, trötthet

Undersökningar	
Vanliga	Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt LH-nivå i blodet, viktninskning
Mindre vanliga	Förhöjt follikelstimulerande hormon i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens ^c	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion
^a	Inkluderar Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP).
^b	Inkluderar stomatit, munsår, aftöst sår (mycket vanliga), sår på tungan, sår på läpparna (vanliga), gingival smärta och glossit (mindre vanliga).
^c	Inkluderar hudutslag (mycket vanliga), erytem och erytematösa utslag (vanliga), generaliserade utslag, erytem makulopapulösa utslag och makulösa utslag (mindre vanliga).
^d	Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10-55 år under behandling från poolade data,
^e	Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av särskilda biverkningar

I kliniska studier har everolimus associerats med allvarliga fall av reaktivering av hepatit B, också med dödlig utgång. Reaktivering av infektion är en förväntad effekt under immunosuppressiva behandlingsperioder.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med njursvikt (även med dödlig utgång), proteinuri och förhöjt serumkreatinin. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier har everolimus associerats med blödning. I sällsynta fall har dödlig utgång observerades vid användning inom onkologi (se avsnitt 4.4). Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterades vid användning inom TSC.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av Pneumocystis jiroveci (carinii)-pneumoni (PJP/PCP), några med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Andra biverkningar av betydelse som har observerats i onkologistudier och som spontanrapporter efter försäljningsgodkännandet är hjärtsvikt, lungemboli, djup ventrombos, försämrade sårhäkning och hyperglykemi.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har angioödem rapporterats både med och utan samtidig användning av ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I den pivotala fas II-studien var 22 av de 28 SEGA-patienterna under 18 år och i den pivotala fas III-studien var 101 av de 117 SEGA-patienterna under 18 år. I den pivotala fas III-studien hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall var 299 av 366 patienter yngre än 18 år. Överlag var typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar hos barn och ungdomar jämförbara med de som har rapporterats hos vuxna, med undantag för infektioner som rapporterades med en högre frekvens och svårighetsgrad hos barn under 6 år. Totalt sett hade 49 av 137 patienter (36 %) <6 år infektioner av grad 3/4, jämfört med 53 av 272 patienter (19 %) i åldern 6 till <18 år respektive 27 av 203 patienter (13 %) i åldern ≥18 år. Två fatala fall orsakade av infektioner rapporterades bland de 409 patienter <18 år som behandlats med everolimus.

Äldre

Poolade säkerhetsdata inom onkologi visar att 37 % av patienterna som behandlades med everolimus var ≥65 år. Antalet onkologipatienter med en biverkning som ledde till utsättning av everolimus var högre hos patienter ≥65 år (20 % mot 13 %). De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), trötthet, dyspné och stomatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Engångsdoser upp till 70 mg har getts med acceptabel akut tolerabilitet.

Vid misstänkt överdosering är det viktigt att fastställa everolimushalten i blodet. Allmänt understödjande åtgärder bör initieras vid alla fall av överdosering. Everolimus anses inte dialyserbart i någon relevant grad (mindre än 10 % avlägsnades under hemodialys i 6 timmar).

Pediatrisk population

Ett begränsat antal barn har exponerats för doser högre än 10 mg/m²/dag. Inga tecken på akut toxicitet har rapporterats i dessa fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EG02

Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos människa. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av mTOR-komplex-1 (mTORC1). Hämmningen av signalvägen för mTORC1 interagerar med translationen och syntesen av proteiner genom att minska aktiviteten av S6 ribosomalproteinkinas (S6K1) och 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i cellcykeln, angiogenes och glykolys. Everolimus kan minska nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Hos patienter med TSC leder behandling med everolimus till ökade nivåer av VEGF-A och minskade nivåer av VEGF-D. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykolys hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo*.

Tumörsuppressorgenerna TSC1 och TSC2 (tuberin-skleroskomplex 1 och 2) är två primära regulatorer av signalvägen för mTORC1. Förlust av antingen TSC1 eller TSC2 leder till förhöjda nivåer av rheb-GTP, ett GTPas tillhörande RAS-familjen, som interagerar med mTORC1-komplexet för att aktivera det. Aktivering av mTORC1 leder till en nedströms signalkaskad som inkluderar aktivering av S6-kinaserna. Vid TSC leder inaktiverande mutationer i TSC1 eller TSC2-genen till hamartombildning i hela kroppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Renalt angiomyolipom associerat med TSC

EXIST-2 (studie CRAD001M2302), en randomiserad, kontrollerad fas III-studie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av Votubia hos patienter med TSC och renalt angiomyolipom. Förekomst av minst ett angiomyolipom ≥ 3 cm i diameter granskat med CT/MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion.

Studiens primära effektmått var responsfrekvens på angiomyolipom baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades utifrån användning av enzyminducerande antiepileptika vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått omfattade tid till angiomyolipomprogression och effekt på hudlesioner.

Totalt randomiserades 118 patienter varav 79 till Votubia 10 mg dagligen och 39 till placebo. Medianålder var 31 år (intervall: 18 till 61 år, 46,6 % var <30 år vid inklusion) 33,9 % var män och 89,0 % var kaukasier. Av de inkluderade patienterna hade 83,1 % angiomyolipom som var ≥ 4 cm (28,8 % var ≥ 8 cm), 78,0 % hade bilaterala angiomyolipom, 39,0 % hade genomgått tidigare embolisering/nefrektomi, 96,6 % hade hudlesioner vid studiestart och 44,1 % hade SEGA (minst en SEGA ≥ 1 cm i diametern).

Resultaten visade att det primära effektmåttet var relaterat till total responsfrekvens på angiomyolipom (best overall response) och var 41,8 % (95 % CI: 30,8; 53,4) för Votubia jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0; 9,0) för placebo (p<0,0001) (tabell 4).

Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för angiomyolipomprogression och när det fastställdes att behandling med everolimus var bättre än behandling med placebo. Vid tidpunkten för den slutliga analysen (4 år efter att den sista patienten randomiserades) var mediantiden för exponering för everolimus 204,1 veckor (intervall:2-278). Total responsfrekvens på angiomyolipom hade då ökat till 58,0 % (95 % KI: 48,3; 67,3) och andelen med en stabil sjukdom var 30,4 % (tabell 4).

Av de patienter som behandlades med everolimus under studien rapporterades inget fall av angiomyolipomrelaterad nefrektomi och endast ett fall av njurembolisering.

Tabell 4 EXIST-2 – Respons på angiomyolipom

	Primär analys ³			Final analys ⁴
	Votubia n=79	placebo n=39	p-värde	Votubia n=112
Primär analys				
Responsfrekvens på angiomyolipom^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001	58,0
95 % CI	30,8; 53,4	0,0; 9,0		48,3; 67,3
Total responsfrekvens (best overall response) på angiomyolipom – %				
Respons	41,8	0		58,0
Stabil sjukdom	40,5	79,5		30,4
Progression	1,3	5,1		0,9
Kan inte utvärderas	16,5	15,4		10,7
¹	Enligt oberoende central radiologisk granskning			
²	Respons som bekräftats med upprepad scan. Respons definieras som: ≥ 50 % minskning av angiomyolipomens totala volym i förhållande till utgångsvärdet, plus avsaknad av nya angiomyolipom $\geq 1,0$ cm i diameter, plus ingen ökning av renal volym >20 % från nadir, plus avsaknad av angiomyolipom-relaterad blödning av grad ≥ 2 .			
³	Primär analys för den dubbelblinda perioden.			
⁴	Final analys omfattar patienter som gick över från placebogruppen; mediantiden för exponering för everolimus var 204,1 veckor.			

Behandlingseffekt på angiomyolipom observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika mot icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön, ålder och etnicitet) vid primär effekthanalys.

I den finala analysen sågs en minskad angiomyolipomvolym ju längre behandlingstiden med Votubia var. Vid vecka 12, 96 och 192, observerades en ≥ 30 % minskning av volymen hos 75,0 %, 80,6 % respektive 85,2 % av de behandlade patienterna. Vid samma tidpunkter observerades på motsvarande sätt en ≥ 50 % volymminskning hos 44,2 %, 63,3 %, respektive 68,9 % av de behandlade patienterna.

Mediantiden till angiomyolipomprogression var 11,4 månader i placebogrupper och kunde inte fastställas i everolimusgruppen (HR 0,08, 95 % CI: 0,02; 0,37, $p < 0,0001$). Progression observerades hos 3,8 % av patienterna i everolimusgruppen jämfört med 20,5 % i placebogrupper. Beräknad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 98,4 % för everolimus och 83,4 % för placebo. Vid final analys var mediantiden till angiomyolipomprogression inte nådd. Angiomyolipomprogression observerades hos 14,3 % av patienterna. Beräknad progressionsfri frekvens vid 24 och 48 månader var 91,6 % respektive 83,1 %.

I den primära analysen var svarsfrekvensen på hudförändringar 26,0 % (95 % CI: 16,6; 37,2) för Votubiagrupper och 0 % (95 % CI: 0,0; 9,5) för placebogrupper ($p = 0,0002$). I den finala analysen hade svarsfrekvensen på hudförändringar ökat till 68,2 % (95 % KI: 58,5; 76,9), varav en patient rapporterade en fullständig klinisk respons och ingen av patienterna rapporterade progressiv sjukdom som bästa svar.

I en explorativ analys av patienter med TSC med angiomyolipom som även hade SEGA, var svarsfrekvensen för SEGA (andelen patienter med ≥ 50 % minskning av SEGA-volym jämfört med studiestart och frånvaro av progression) 10,3 % i everolimusgruppen i den primära analysen (jämfört med inget svar hos de 13 patienter med SEGA vid studiestart som hade randomiserats till placebo) och ökade till 48,0 % i den finala analysen.

En subgruppsanalys i efterhand av EXIST-2 (studie CRAD001M2302), utförd vid tidpunkten för den primära analysen, visade att svarsfrekvensen på angiomyolipom minskade under tröskelvärde om 5 ng/ml (tabell 5).

Tabell 5 EXIST-2 - Svarsfrekvens på angiomyolipom utifrån grupp avseende C_{min} vid primär analys

Grupp avseende C_{min}	Antal patienter	Svarsfrekvens	95 % konfidensintervall
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Skillnad ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Skillnaden är " ≤ 5 ng/ml" minus " > 5 ng/ml"

SEGA associerat med TSC

Fas III-studie hos patienter med SEGA

EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie av Votubia jämfört med placebo genomfördes hos patienter med SEGA oavsett ålder. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen Votubia eller placebo. Förekomst av åtminstone en SEGA $\geq 1,0$ cm i diameter granskat med MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion. Övriga inklusionskriterier var seriella radiologiska bevis på SEGA-tillväxt, förekomst av en ny SEGA-lesion ≥ 1 cm i diameter eller debut av, eller försämrad, hydrocefalus.

Primärt effektmått var responsfrekvens på SEGA baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades genom användning av enzyminducerande antiepileptiska läkemedel vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått i hierarkisk testföljd inkluderade absolut förändring av totalt antal anfall vid 24-timmars-EEG från baseline till vecka 24, tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner.

Totalt 117 patienter randomiserades, 78 till Votubia och 39 till placebo. De två behandlingsgrupperna var generellt väl avvägda avseende demografi, sjukdomskaraktäristika vid baseline och tidigare SEGA-behandling. Av den totala populationen var 57,3 % av patienterna män och 93,2 % kaukasier. Medianåldern var 9,5 år (åldersintervall i Votubiagruppen: 1,0-23,9; åldersintervall i placebogruppen: 0,8-26,6) och vid studiens början var 69,2% av patienterna 3 till <18 år medan 17,1 % var <3 år.

Av de inkluderade patienterna hade 79,5 % bilaterala SEGA, 42,7 % hade ≥ 2 SEGA, 25,6 % hade sämre tillväxt, 9,4 % hade bevis på djup parenkymal invasion, 6,8 % hade vid CT tecken på hydrocefalus och 6,8 % hade genomgått tidigare SEGA-relaterad kirurgi. Dessutom hade 94,0 % hudlesioner vid baseline och 37,6 % hade renala angiomyolipomlesioner (minst en angiomyolipom ≥ 1 cm i diameter).

Mediantiden för blindad behandling i studien var 9,6 månader (intervall: 5,5 till 18,1) för de patienter som fick Votubia och 8,3 månader (intervall: 3,2 till 18,3) för de som fick placebo.

Resultaten visade att Votubia var bättre än placebo avseende primärt effektmått, totalt responsfrekvens på SEGA ($p < 0,0001$). Responsfrekvensen var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) för Votubiagruppen jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) för placebogruppen (tabell 6). Dessutom hade samtliga 8 patienter i Votubiagruppen med radiologiska tecken på hydrocefalus vid baseline en minskad ventrikulär volym.

Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för SEGA-progression och när det redovisats att behandling med everolimus var överlägsen behandling med placebo. Alla patienter som fått minst en dos av everolimus följdes tills läkemedlet sattes ut eller studien avslutades. Vid tidpunkten för final analys var mediantiden för exponering för samtliga patienter 204,9 veckor (intervall: 8,1 till 253,7). Vid final analys hade total responsfrekvensen på SEGA ökat till 57,7 % (95 % CI: 47,9, 67,0).

Ingen av patienterna krävde kirurgiskt ingrepp för SEGA under studieperioden.

Tabell 6 EXIST-1 – Respons på SEGA

	Primär analys ³		p-värde	Final analys ⁴
	Votubia N=78	placebo N=39		Votubia N=111
Responsfrekvens på SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95 % CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Total responsfrekvens (best overall respons)				
på SEGA - (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sjukdom	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Kan inte utvärderas	2,6	0		2,7

¹ enligt oberoende central radiologisk granskning

² respons som bekräftats med upprepad scan. Respons defineras som: $\geq 50\%$ minskning av total SEGA-volym jämfört med baseline, avsaknad av entydig försämring av övriga SEGA-tumörer, avsaknad av nya SEGA ≥ 1 cm i diameter samt avsaknad av debut av, eller försämrad, hydrocefalus

³ primär analys för den dubbelblinda perioden

⁴ final analys innefattar patienter som gick över från placebogruppen; mediantiden för exponering för everolimus var 204,9 veckor

Behandlingseffekt observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika jämfört med icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön och ålder) vid primär analys.

Under den dubbelblinda perioden var minskningen av SEGA-volymen tydlig inom de första 12 behandlingsveckorna med Votubia: 29,7 % (22/74) av patienterna hade en $\geq 50\%$ -ig minskning och

73,0 % hade en ≥ 30 %-ig minskning av volymen. Minskningen kvarstod vid vecka 24 och 41,9 % (31/74) av patienterna hade en ≥ 50 %-ig minskning och 78,4 % (58/74) hade en ≥ 30 %-ig minskning av SEGA-volymen.

I den everolimusbehandlade studiepopulationen (N=111) inklusive patienter som gick över från placebogruppen kvarstod den tumörrespons, som sågs så tidigt som efter 12 veckor med everolimus, vid senare tidpunkter. Andelen patienter som uppnådde en minst 50 %-ig minskning av SEGA-volymen var efter påbörjad everolimusbehandling 45,9 % (45/98) vid vecka 96 och 62,1 % (41/66) vid vecka 192. På samma sätt var andelen patienter som uppnådde en minst 30 %-ig minskning av SEGA-volymen efter påbörjad everolimusbehandling 71,4 % (70/98) vid vecka 96 och 77,3 % (51/66) vid vecka 192.

Analys av det första sekundära effektmåttet, förändring i anfallsfrekvens, var inte signifikant och trots att positiva resultat observerades för de två efterföljande sekundära effektmåten (tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner) är dessa därmed formellt inte statistiskt signifikanta.

Mediantiden till SEGA-progression baserad på central radiologisk granskning kunde inte fastställas för någon behandlingsgrupp. Progression observerades enbart i placebogruppen (15,4 %, $p=0,0002$). Uppskattad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 100 % för Votubia och 85,7 % för placebo. Långtidsuppföljningen av patienter som randomiserades till everolimus och patienter som randomiserades till placebo och därefter fick gå över till everolimus visade ihållande svar.

Vid tidpunkten för primär analys, visade Votubia kliniskt betydelsefulla förbättringar på hudförändringar ($p=0,0004$) med responsfrekvens på 41,7 % (95 % CI: 30,2; 53,9) för Votubia och 10,5 % (95 % CI: 2,9; 24,8) för placebo. Vid final analys hade responsfrekvensen för hudförändringar ökat till 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7).

Fas II-studie hos patienter med SEGA

En prospektiv, öppen fas II-studie med en studiearm (studie CRAD001C2485) har utförts för att utvärdera Votubias säkerhet och effekt hos patienter med SEGA. Radiologiska belägg för seriell SEGA-tillväxt krävdes för inklusion.

Det primära effektmåttet var förändring av SEGA-volymen under huvudfasen med 6 månaders behandling, fastställd vid en fristående central radiologisk granskning. Efter huvudfasen kunde patienterna inkluderas till en förlängningsfas där SEGA-volymen fastställdes var 6:e månad.

Totalt fick 28 patienter behandling med Votubia. Medianåldern var 11 år (intervall 3-34), 61 % män, 86 % kaukasier. Tretton patienter (46 %) hade en sekundär mindre SEGA, varav 12 i den kontralaterala ventrikeln.

Primär SEGA-volym var minskad vid månad 6, jämfört med utgångsvärdet ($p<0,001$ [se tabell 7]). Ingen patient utvecklade nya lesioner, försämrade hydrocefalus eller ökat intrakraniellt tryck och ingen behövde kirurgisk resektion eller annan behandling för SEGA.

Tabell 7 Förändring av primär SEGA-volym över tid

SEGA-volym (cm ³)	Oberoende central granskning						
	Utgångs- värde n=28	månad 6 n=27	månad 12 n=26	månad 24 n=24	månad 36 n=23	månad 48 n=24	månad 60 n=23
Primär tumörvolym							
Medelvärde (standard- avvikelse)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
intervall	0,49 – 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Minskning från utgångsvärdet							
Medelvärde (standard- avvikelse)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
intervall		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Procentuell minskning från utgångsvärdet, 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 föränd- ring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Ökning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Den primära analysens robusthet och följdriktighet stöddes av:

- förändringen av primär SEGA-volym enligt den lokala prövarens skattning ($p < 0,001$), enligt vilken 75,0 % och 39,3 % av patienterna hade en minskning med ≥ 30 % respektive ≥ 50 %.
- förändringen av total SEGA-volym enligt en fristående central granskning ($p > 0,001$) eller den lokala prövarens skattning ($p < 0,001$).

En patient uppfyllde det förspecifierade kriteriet för framgångsrik behandling (> 75 % minskning av SEGA-volymen) och togs tillfälligt ur prövningen. Återväxt av SEGA påvisades emellertid vid efterföljande utvärdering efter 4,5 månader och behandlingen sattes in på nytt.

Långtidsuppföljning med en median på 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2) visar på en ihållande effekt.

Övriga studier

Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt 4.4 och 4.8). I en enarmad studie efter marknadsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer ($n=92$) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad ≥ 2 var vid 8 veckor 2,4 % ($n=2/85$ utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1 var 18,8 % ($n=16/85$) och inga fall av stomatit grad 3 eller 4 rapporterades. Den övergripande säkerhetsprofilen i denna studie var jämförbar med den som fastställts för everolimus vid behandling inom onkologi och TSC, med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % ($n=2/92$) av patienterna.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Votubia för alla grupper av den pediatriiska populationen för renalt angiomyolipom (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Votubia för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen med refraktära epileptiska anfall associerade med TSC (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium uppnås maximala koncentrationer av everolimus ($C_{\max}$) 1 timme (median) efter administrering av 5 mg och 10 mg dagligen av everolimus vid fasta eller med ett lätt, fettfritt mellanmål. $C_{\max}$ är dosproportionellt mellan 5 och 10 mg. Everolimus är ett substrat för och en måttlig hämmare av PgP.

Påverkan från föda

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid den systemiska exponeringen för Votubia 10 mg tabletter med 22 % (uppmätt som AUC) och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och $C_{\max}$ med 42 %.

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid AUC med 11,7 % och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 59,8 % efter en engångsdos om 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergerbara tabletter i suspension. En fettfattig måltid minskade AUC med 29,5 % och $C_{\max}$ med 50,2 %.

Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen 24 timmar efter dosintag av endera beredningsformen.

Relativ biotillgänglighet/bioekvivalens

En relativ biotillgänglighetsstudie visade att $AUC_{0-\infty}$ för 5 x 1 mg everolimus tabletter, administrerade som suspension i vatten, motsvarar 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter och $C_{\max}$ för 5 x 1 mg everolimus tabletter som suspension, var 72 % av 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter.

En bioekvivalensstudie visade att $AUC_{0-\infty}$ för 5 mg dispergerbara tabletter, administrerade som suspension i vatten, motsvarade 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter och $C_{\max}$ för 5 mg dispergerbara tabletten som suspension, var 64 % av 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter.

Distribution

Blodplasmakvoten för everolimus, som är koncentrationsberoende inom intervallet 5-5 000 ng/ml, är 17-73 %. Ungefär 20 % av everolimuskoncentrationen i helblod återfinns i plasma hos cancerpatienter som givits Votubia 10 mg/dag. Plasmaproteinbindningen är cirka 74 % hos både friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var V_d 191 liter för skenbart centralt kompartment och 517 liter för skenbart perifert kompartment.

Prekliniska studier på råttor tyder på:

- ett snabbt upptag av everolimus i hjärnan följt av ett långsamt utflöde
- att radioaktiva metaboliter av [3H] everolimus inte nämnvärt passerar blod-hjärnbarriären
- en dosberoende hjärnpenetration av everolimus, vilket överensstämmer med hypotesen om en mättnad av effluxpumpen som finns i hjärnans kapillära endotelceller
- att samtidig administrering av PgP-hämmaren ciklosporin ökar exponeringen av everolimus i hjärnbarken, vilket är förenligt med hämning av PgP på blod-hjärnbarriären.

Det finns inga kliniska data om distribution av everolimus till hjärnan hos människa. I prekliniska studier på råttor sågs distribution till hjärnan efter såväl intravenös som oral administrering.

Metabolism

Everolimus är ett substrat för CYP3A4 och P-gP. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Elimination

Genomsnittligt CL/F för everolimus efter 10 mg dagligen hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var 24,5 liter/timme. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för everolimus är cirka 30 timmar.

Inga specifika utsöndringsstudier har genomförts på cancerpatienter, men data finns tillgängliga från studier på patienter som genomgått transplantation. Efter administrering av en engångsdos av radiomärkt everolimus i kombination med ciklosporin återfanns 80 % av radioaktiviteten i feces, medan 5 % utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller feces.

Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var $AUC_{0-\tau}$ vid steady state dosproportionell inom området 5-10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom 2 veckor. C_{max} är dosproportionellt mellan 5 och 10 mg och t_{max} uppträder 1-2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan $AUC_{0-\tau}$ och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Votubias säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik utvärderades i två studier med en oral engångsdos av Votubia tabletter till 8 respektive 34 vuxna patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

I den första studien var det genomsnittliga AUC för everolimus hos 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) dubbelt så högt som det hos 8 patienter med normal leverfunktion.

I den andra studien på 34 patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning sågs en ökad exponering för everolimus (dvs AUC_{0-inf}) på 1,6; 3,3 och 3,6 gånger hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepad dosering stödjer dosrekommendationerna för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på leverfunktionsstatus enligt Child-Pugh.

Baserat på resultaten från de två studierna rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

I en populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter med solida tumörer i framskridet stadium upptäcktes ingen signifikant påverkan från kreatininclearance (25-178 ml/minut) på CL/F hos

everolimus. Nedsatt njurfunktion efter transplantation (kreatininclearance inom intervallet 11-107 ml/minut) påverkade inte farmakokinetiken för everolimus hos patienter som genomgått transplantation.

Pediatrik population

Hos patienter med SEGA var C_{min} av everolimus ungefär dosproportionell inom dosintervallet 1,35 mg/m² till 14,4 mg/m².

Hos patienter med SEGA normaliserades det geometriska medelvärde av C_{min} till mg/m² dos i åldrarna <10 år och 10-18 år och var 54 % respektive 40 % lägre jämfört med vuxna (>18 år), vilket tyder på ett högre clearance av everolimus hos yngre patienter. Begränsade data hos patienter <3 års ålder (n=13) tyder på att kroppsytarelaterat clearance är cirka två gånger högre hos patienter med liten kroppsytta (BSA på 0,556 m²) jämfört med vuxna. Hos patienter <3 års ålder antas därför steady state uppnås tidigare (se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer).

Everolimus farmakokinetik har inte studerats hos patienter yngre än 1 år. Det har emellertid rapporterats att CYP3A4-aktiviteten är lägre vid födseln och att den ökar under det första levnadsåret, vilket skulle kunna påverka clearance i denna patientgrupp.

En populationsfarmakokinetisk analys av 111 patienter med SEGA mellan 1,0 och 27,4 år (inklusive 18 patienter mellan 1 och 3 år med en kroppsytta, BSA, på 0,42 m² till 0,74 m²) visade att BSA-normaliserat clearance i allmänhet är högre hos yngre patienter. Populationsfarmakokinetiska modeller visar att en startdos på 7 mg/m² är nödvändig för att uppnå C_{min} inom intervallet 5 till 15 ng/ml hos patienter yngre än 3 år. Därför rekommenderas en högre startdos om 7 mg/m² för patienter mellan 1 och 3 år med SEGA (se avsnitt 4.2).

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering av cancerpatienter sågs ingen signifikant påverkan från åldern (27-85 år) på oralt clearance av everolimus.

Etnisk tillhörighet

Oralt clearance (CL/F) är likartad hos japanska och kaukasiska cancerpatienter med likartad leverfunktion. Baserat på analysen av populationsfarmakokinetiken är oralt clearance (CL/F) i genomsnitt 20 % högre hos svarta patienter som genomgått transplantation.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den icke-kliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degenerering av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottskörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos råttor (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel, ökning av hydronefros) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råttor, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i magtarmkanalen hos minigrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycktes spontant förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller däröver, utom för fynden i råttor, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

I en fertilitetsstudie på hanråttor påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermimotoiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket är inom det terapeutiska exponeringsintervallet och orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på $\geq 0,1$ mg/kg (ungefär 4 % av AUC_{0-24h} hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honrättor i en ökning av pre-implantation loss.

Everolimus gick över i placenta och var toxiskt för fostret. Hos rättor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterades som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Incidensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t.ex. ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

I toxicitetsstudier på juvenila rättor observerades systemisk toxicitet i form av minskad kroppsviktökning, minskat födointag och förlängning av tiden till vissa utvecklingsmarkörer, med fullständig eller partiell återhämtning efter upphörd dosering. Med den råttspecifika linsgrumlingen (där unga djur föreföll vara känsligare) som eventuellt undantag, förefaller det inte finnas någon signifikant skillnad i känsligheten för biverkningar av everolimus mellan juvenila och vuxna djur. Toxicitetsstudier på juvenila apor visade inte någon relevant toxicitet.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råttor upp till de högsta doserna motsvarande 4,3 respektive 0,2 gånger den uppskattade kliniska exponeringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Krospovidon typ A
Laktos, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerat endosblister av aluminium/polyamid/aluminium/PVC innehållande 10 x 1 tabletter.

Votubia 2,5 mg tabletter

Förpackningar innehållande 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Votubia 5 mg tabletter

Förpackningar innehållande 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Votubia 10 mg tabletter

Förpackningar innehållande 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Absorptionsgraden av everolimus via utvärtes exponering är inte känd. Därför rekommenderas vårdgivare att undvika direktkontakt med suspensionen. Händerna ska tvättas noga före och efter beredning av suspensionen.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 september 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter
Votubia 2 mg dispergerbara tabletter
Votubia 3 mg dispergerbara tabletter
Votubia 5 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter

En dispergerbar tablett innehåller 1 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En dispergerbar tablett innehåller 0,98 mg laktos.

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter

En dispergerbar tablett innehåller 2 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En dispergerbar tablett innehåller 1,96 mg laktos.

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter

En dispergerbar tablett innehåller 3 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En dispergerbar tablett innehåller 2,94 mg laktos.

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter

En dispergerbar tablett innehåller 5 mg everolimus.

Hjälpämne med känd effekt

En dispergerbar tablett innehåller 4,90 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett.

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter

Vita till gulaktiga, runda, platta tabletter, cirka 7,1 mm i diameter, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "D1" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter

Vita till gulaktiga, runda, platta tabletter, cirka 9,1 mm i diameter, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "D2" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter

Vita till gulaktiga, runda, platta tabletter, cirka 10,1 mm i diameter, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "D3" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter

Vita till gulaktiga, runda, platta tabletter, cirka 12,1 mm i diameter, med fasade kanter och utan skåra, präglade med "D5" på ena sidan och "NVR" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Refraktära epileptiska anfall associerade med tuberös skleroskomplexet (TSC)

Votubia är indicerat som tilläggsbehandling hos patienter från 2 års ålder, vars refraktära partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, är associerade med TSC.

Subependymalt jättesellastrocytom (SEGA) associerat med TSC

Votubia är indicerat för behandling av vuxna och barn med SEGA associerat med TSC som kräver terapeutisk intervention, men för vilka kirurgi inte är lämpligt.

Indikationen baseras på analyser av förändringar av SEGA-volym. Annan klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom, har inte visats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Motubia ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med TSC och koncentrationsbestämning.

Dosering

Noggrann titrering kan vara nödvändigt för att uppnå optimal terapeutisk effekt. Vilka doser som tolereras och är effektiva varierar mellan patienter. Samtidig behandling med antiepileptika kan påverka metabolismen av everolimus och kan bidra till sådana variationer (se avsnitt 4.5).

Doseringen är individuell och baseras på kroppsytan (body surface area, BSA) enligt Dubois formel, med vikt (W) i kg och höjd (H) i centimeter:

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

Startdos och mål för dalkoncentrationen vid behandling av SEGA associerat med TSC

Rekommenderad startdos av Motubia för behandling av patienter med SEGA är 4,5 mg/m². En högre startdos om 7 mg/m² rekommenderas för patienter mellan 1 och 3 år, baserat på farmakokinetiska modeller (se avsnitt 5.2). Olika styrkor av Motubia dispergerbara tabletter kan kombineras för att uppnå önskad dos.

Doseringsrekommendationerna för barn med SEGA är desamma som för vuxna, förutom hos patienter mellan 1 och 3 år och hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2).

Startdos och mål för dalkoncentrationen vid behandling av TSC med refraktära epileptiska anfall

Rekommenderad startdos av Motubia för behandling av patienter med epileptiska anfall anges i tabell 1. Olika styrkor av Motubia dispergerbara tabletter kan kombineras för att ge önskad dos.

Tabell 1 Startdos av Votubia för patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall

Ålder	Startdos utan samtidig användning av CYP3A4/PgP-inducerare	Startdos med samtidig användning av CYP3A4/PgP-inducerare
< 6 år	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 år	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Doseringsrekommendationerna för barn med epileptiska anfall är desamma som för vuxna förutom hos patienter mellan 2 och 6 år (se tabell 1 ovan) och hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt "Nedsatt leverfunktion" nedan och avsnitt 5.2).

Dosbestämning

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod bör bestämmas senast 1 vecka efter påbörjad behandling. Dosen ska titreras till en dalkoncentration på 5–15 ng/ml. För optimal effekt kan dosen höjas så att en högre dalkoncentration inom målintervallerna uppnås, med förbehåll för tolerabilitet.

Dostitrering

Dosen ska titreras individuellt med en dosökning på 1–4 mg åt gången i syfte att nå dalkoncentrationen för optimalt kliniskt svar. Vid planering av dostitreringen ska effekt, säkerhet, samtidig medicinering och aktuell dalkoncentration beaktas. Individuellt anpassad dostitrering kan baseras på det enkla förhållandet:

$$\text{Ny everolimusdos} = \text{nuvarande dos} \times (\text{målkoncentration} / \text{nuvarande koncentration})$$

Exempel: patientens nuvarande dos utifrån kroppsytan är 4 mg och steady state-koncentrationen är 4 ng/ml. I syfte att nå en målkoncentration som är högre än den lägsta koncentrationen $C_{\min}$ på 5 ng/ml, t.ex. 8 ng/ml, blir den nya everolimusdosen 8 mg (en ökning med 4 mg jämfört med nuvarande dagliga dos).

Långtidsuppföljning

För patienter med SEGA associerat med TSC ska SEGA-volymen utvärderas ca 3 månader efter behandlingsstart med Votubia och efterföljande dosjusteringar ska göras med hänsyn till SEGA-volym, motsvarande dalkoncentration och tolerabilitet.

För patienter med SEGA associerat med TSC och patienter med refraktära epileptiska anfall associerat med TSC ska dalkoncentrationen, när en stabil dos har uppnåtts, monitoreras, var 3:e till 6:e månad hos patienter med föränderlig kroppsytan (BSA), och var 6:e till 12:e månad hos patienter med stabil BSA, under hela behandlingen.

Behandlingen ska fortgå så länge klinisk nytta ses eller tills oacceptabel toxicitet inträffar.

Om en dos glöms bort ska patienten inte ta en extra dos utan ta nästa dos vid ordinarie dostillfälle.

Dosjustering på grund av biverkningar

För hantering av svåra och/eller ej tolerabla, misstänkta biverkningar kan dosreduktion och/eller tillfällig utsättning av Votubia vara nödvändig. För biverkningar av grad 1 behövs oftast ingen dosjustering. Om dosreduktion är nödvändig rekommenderas en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. För dosreduktion som understiger lägsta tillgängliga styrka bör dosering varannan dag övervägas.

Tabell 2 sammanfattar rekommendationer för dosjustering i samband med specifika biverkningar (se även avsnitt 4.4).

Tabell 2 Rekommendationer för dosjustering av Votubia

Biverkning	Svårighetsgrad¹	Dosjustering av Votubia
Icke-infektiös pneumonit	grad 2	Överväg att göra uppehåll med behandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Sätt ut behandlingen om återhämtning inte sker inom 4 veckor.
	grad 3	Gör uppehåll med Votubiabehandlingen tills symtomen förbättrats till grad ≤ 1 . Överväg återinsättning av Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Stomatit	grad 2	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare. Om stomatit av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Övrig icke-hematologisk toxicitet (exklusive metabola händelser)	grad 2	Om toxiciteten är acceptabel behövs ingen dosjustering. Om toxiciteten är oacceptabel, gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare. Om toxicitet av grad 2 återuppträder, gör uppehåll med Votubiabehandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 . Överväg att återinsätta Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare. Om toxicitet av grad 3 återuppträder, överväg utsättning.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Metabola händelser (t.ex. hyperglykemi, dyslipidemi)	grad 2	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen. Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
Trombocytopeni	grad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.
	grad 3 och 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.

Neutropeni	grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Ingen dosjustering krävs.
	grad 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia i samma dos som tidigare.
	grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
Febril neutropeni	grad 3	Gör uppehåll med behandlingen tills återhämtning sker till grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) och ingen feber. Återinsätt Votubia med en cirka 50 % lägre dos än den som administrerades tidigare.
	grad 4	Sätt ut Votubia.
¹ Indelningen av svårighetsgrad baseras på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Koncentrationsbestämning

Koncentrationsbestämning av everolimus i blodet med en validerad analysmetod **krävs**.

Dalkoncentrationen ska fastställas senast 1 vecka efter den första dosen, efter eventuella dosändringar eller byte av beredningsform, efter eventuell behandlingsstart av CYP3A4-hämmare, ändrad dosering av dessa (se avsnitt 4.4 och 4.5) eller efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh) (se "Nedsatt leverfunktion" i avsnittet nedan och i avsnitt 5.2). Dalkoncentrationen ska fastställas 2-4 veckor efter påbörjad eller ändrad samtidig behandling med CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.4 och 4.5) för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer. När så är möjligt bör samma analys och laboratorium för koncentrationsbestämning användas under hela behandlingen.

Byte av beredningsform

Votubia finns i två beredningsformer: tabletter och dispergerbara tabletter. Votubia tabletter och Votubia dispergerbara tabletter får **inte** användas omväxlande. De två beredningsformerna får inte kombineras för att uppnå önskad dos. Samma beredningsform ska användas genomgående, lämplig för den indikation som behandlas.

Vid byte av beredningsform bör dosen justeras till närmaste milligramstyrka av den nya beredningsformen och dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka senare (se "Koncentrationsbestämning" ovan).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter <18 år:

Votubia rekommenderas inte hos patienter <18 år med SEGA eller refraktära epileptiska anfall och nedsatt leverfunktion.

Patienter ≥ 18 år:

- Lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A): 75 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
- Måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B): 50 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).
- Svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C): Votubia rekommenderas endast om den förväntade nyttan överväger risken. I dessa fall får dosen inte överstiga 25 % av den rekommenderade startdosen beräknat utifrån BSA (avrundat till närmaste styrka).

Dalkoncentrationen av everolimus i helblod ska fastställas senast 1 vecka efter förändrad leverfunktionsstatus (Child-Pugh).

Pediatrisk population

Säkerhet, effekt och farmakokinetisk profil för Votubia för barn under 1 års ålder med SEGA associerat med TSC har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Säkerhet, effekt och farmakokinetisk profil för Votubia har inte fastställts för barn under 2 års ålder med TSC och refraktära epileptiska anfall. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Kliniska studieresultat för Votubia har inte visat någon påverkan på tillväxt och pubertal utveckling.

Administreringssätt

Votubia ska ges oralt en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag och alltid på samma sätt, antingen med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

Votubia dispergerbara tabletter ska tas som en suspension och får inte sväljas hela, tuggas eller krossas. Suspensionen kan antingen beredas i en oral spruta eller i ett litet glas. Säkerställ att hela dosen intas.

Suspensionen måste administreras omedelbart efter beredning. Om den inte administreras inom 30 minuter efter beredning i en oral spruta respektive 60 minuter efter beredning i ett litet glas, måste suspensionen kasseras och en ny suspension beredas (se avsnitt 6.3). Endast vatten bör användas vid beredning.

För vidare information om hantering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra rapamycinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Icke-infektiös pneumonit

Icke-infektiös pneumonit är en klasseffekt av rapamycinderivat, inklusive everolimus. Fall av icke-infektiös pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom) har beskrivits som mycket vanlig hos patienter med framskriden njurcellscancer (RCC) som behandlas med everolimus (se avsnitt 4.8). Vissa fall har varit svåra och i sällsynta fall har fatal utgång observerats. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, pleurautgjutning, hosta eller dyspné samt där infektiösa, neoplastiska och andra icke-medicinska orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Vid differentialdiagnostik av icke-infektiös pneumonit bör opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) uteslutas (se avsnitt "Infektioner" nedan). Patienterna ska rådats att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna.

Patienter som utvecklar röntgenologiska förändringar som tyder på icke-infektiös pneumonit och som har få eller inga symtom kan fortsätta med Votubia-behandlingen utan dosjustering. Om symtomen är måttliga ska behandlingsavbrott övervägas tills symtomen förbättras. Behandling med kortikosteroider kan vara indicerad. Votubia kan återinsättas med en daglig dos som är ca 50 % lägre än den dos som gavs tidigare.

Om symtomen på icke-infektiös pneumonit är svåra ska Votubia utsättas, och behandling med kortikosteroider kan vara tillräddig tills de kliniska symtomen avklingar. Votubia kan återinsättas med

en daglig dos som är ca 50 % lägre än den dos som gavs tidigare, beroende på de individuella kliniska omständigheterna.

För patienter som behöver kortikosteroider för behandling av icke-infektiös pneumonit bör profylax mot *Pneumocystis jiroveci* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) övervägas.

Infektioner

Everolimus har immunsuppressiva egenskaper och kan predisponera patienterna för bakterie-, svamp-, virus- eller protozoainfektioner, inklusive infektioner med opportunistiska patogener (se avsnitt 4.8). Lokala och systemiska infektioner, inklusive pneumoni, andra bakterieinfektioner, invasiva svampinfektioner som aspergillos, candidiasis eller *Pneumocystis jiroveci* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP) samt virusinfektioner såsom reaktivering av hepatit B-virus, har beskrivits hos patienter som tar everolimus. Hos vuxna och barn har vissa av dessa infektioner varit svåra (t.ex. orsakat sepsis inklusive septisk chock, andnings- eller leversvikt) och har i några fall varit fatala (se avsnitt 4.8).

Läkare och patienter ska vara medvetna om den ökade infektionsrisken vid behandling med Votubia. Pågående infektioner ska behandlas på lämpligt sätt och vara fullständigt behandlade innan behandling med Votubia påbörjas. Var uppmärksam på symtom och tecken på infektion under behandling med Votubia. Om diagnos på infektion ställs, sätt omedelbart in lämplig behandling och överväg att göra uppehåll eller avsluta behandlingen med Votubia.

Om diagnosen invasiv systemisk svampinfektion ställs, ska behandlingen med Votubia omedelbart och permanent utsättas och patienten få behandling med lämpligt antimykotikum.

Fall av *Pneumocystis jiroveci* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP), några med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som fått everolimus. PJP/PCP kan associeras till samtidig användning av kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel. Profylax mot PJP/PCP bör övervägas vid samtidig behandling med kortikosteroider eller andra immunsuppressiva medel.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner med symtom inkluderande, men inte begränsat till, anafylaxi, dyspné, rodnad, bröstsmärta eller angioödem (t.ex. svullnad av luftrören eller tunga, med eller utan nedsatt andning) har observerats med everolimus (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad av luftrör eller tunga, med eller utan påverkan på andning) (se avsnitt 4.5).

Stomatit

Stomatit, inklusive sårbildning i munhålan och oral mukositis, är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med Votubia (se avsnitt 4.8). Stomatit inträffar oftast inom de första 8 veckorna av behandlingen. En enarmad studie hos postmenopausala bröstcancerpatienter som behandlades med Afinitor (everolimus) plus exemestan, tyder på att användning av en alkoholfri oral kortikosteroidlösning, administrerad som munskölj under de inledande 8 behandlingsveckorna kan minska förekomsten och svårighetsgraden av stomatit (se avsnitt 5.1). Hantering av stomatit kan därmed innefatta profylaktisk (hos vuxna) och/eller terapeutisk lokal behandling med en alkoholfri oral kortikosteroidlösning som munskölj. Emellertid ska produkter som innehåller alkohol, väteperoxid, jod eller timjanderivat undvikas, eftersom de kan förvärra tillståndet. Övervakning och behandling av svampinfektion rekommenderas, särskilt hos patienter som behandlas med steroidbaserade läkemedel. Antimykotikum ska inte användas, såvida inte svampinfektion har diagnostiserats (se avsnitt 4.5).

Blödning

Allvarliga fall av blödning, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med everolimus vid användning inom onkologi. Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterats vid användning inom TSC.

Försiktighet rekommenderas hos patienter som tar Votubia, särskilt vid samtidig behandling med aktiva substanser som är kända för att påverka trombocytfunktionen eller kan öka risken för blödning, samt hos patienter med anamnes på blödningsrubbningsar. Vårdpersonal och patienter bör vara uppmärksamma på tecken och symtom på blödning under hela behandlingsperioden, särskilt om flera riskfaktorer för blödning föreligger.

Njursvikt

Fall av njursvikt (inklusive akut njursvikt), varav några med dödlig utgång, har observerats hos patienter som behandlats med Votubia (se avsnitt 4.8). Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra riskfaktorer som kan försämra njurfunktionen ytterligare.

Laboratorietester och monitorering

Njurfunktion

Förhöjda värden av serumkreatinin, vanligen lätt förhöjda, och proteinuri har rapporterats hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt 4.8). Monitorering av njurfunktionen, inklusive mätning av blodureakväve (BUN), protein i urinen eller serumkreatinin, rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum.

Blodglukos

Hyperglykemi har rapporterats hos patienter som använder Votubia (se avsnitt 4.8). Monitorering av fasteglukosvärdet i serum rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum. Tätare kontroller rekommenderas när Votubia ges samtidigt med andra läkemedel som också kan orsaka hyperglykemi. Om möjligt ska optimal glykemisk kontroll uppnås innan behandling med Votubia sätts in.

Blodlipider

Dyslipidemi (inklusive hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi) har rapporterats hos patienter som använder Votubia. Monitorering av kolesterol- och triglyceridnivåer i blodet före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum, liksom insättning av lämplig medicinsk behandling, rekommenderas också.

Hematologiska parametrar

Minskade värden för hemoglobin, lymfocyter, neutrofiler och trombocyter har rapporterats hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt 4.8). Monitorering av fullständig blodstatus rekommenderas före insättning av behandling med Votubia och därefter med jämna mellanrum.

Interaktioner

Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (PgP) ska undvikas. Om samtidig administration av **måttliga** CYP3A4- och/eller PgP-hämmare eller -inducerare inte kan undvikas, ska patientens kliniska tillstånd noga övervakas. Övervakning av dalkoncentrationerna av everolimus och dosjustering av Votubia kan vara nödvändig (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med **potenta** CYP3A4/PgP-hämmare resulterar i kraftigt ökade plasmakoncentrationer av everolimus (avsnitt 4.5). För tillfället finns det inte tillräckligt med data för att tillåta doseringsrekommendationer i denna situation. Som följd av detta rekommenderas inte samtidig behandling med Votubia och **potenta** hämmare.

Försiktighet ska iakttas när Votubia tas i kombination med oralt administrerade CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt index på grund av risken för interaktioner. Om Votubia tas tillsammans med något sådant läkemedel (t ex pimoqid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin, derivat av ergotalkaloider eller karbamazepin), ska patienten följas upp med avseende på de biverkningar som beskrivs i produktinformationen för det oralt administrerade CYP3A4-substratet (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Votubia rekommenderas inte för användning hos patienter:

- **≥18 år med SEGA eller refraktära epileptiska anfall** och kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) såvida inte den förväntade nyttan överväger den eventuella risken (se avsnitt 4.2 och 5.2).
- **<18 år med SEGA eller refraktära epileptiska anfall** och nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A, B och C) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Vaccinationer

Användning av levande vacciner ska undvikas under behandling med Votubia (se avsnitt 4.5). För barn som inte kräver omedelbar behandling rekommenderas att barnvaccinationsprogrammet med levande vacciner fullföljs innan behandling med Votubia påbörjas, i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer.

Sårläkningskomplikationer

Försämrad sårläkning är en klasseffekt för rapamycinderivat, inklusive Votubia. Försiktighet bör därför iakttas vid användning av Votubia tiden före och efter kirurgiskt ingrepp.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Strålbehandlingskomplikationer

Allvarliga och kraftiga strålreaktioner (som t.ex. strålningsesofagit, strålningspneumonit och strålningsskada i huden), inklusive fall med dödlig utgång har rapporterats när everolimus tagits under eller en kort tid efter strålbehandling. Försiktighet ska därför iakttas för potentiering av strålbehandlingstoxicitet hos patienter som tar everolimus i nära tidsmässig relation till strålbehandling.

Strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome, RRS) har dessutom rapporterats hos patienter som tagit everolimus och fått strålbehandling tidigare. Vid RRS ska uppehåll eller utsättning av behandlingen med everolimus övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Everolimus är ett CYP3A4-substrat och även ett substrat för och måttlig hämmare av PgP. Därför kan absorption och åtföljande eliminering av everolimus påverkas av produkter som påverkar CYP3A4 och/eller PgP. *In vitro* är everolimus en kompetitiv hämmare av CYP3A4 och en blandad hämmare av CYP2D6.

Kända och teoretiska interaktioner med vissa hämmare och inducerare av CYP3A4 och PgP återges i tabell 3 nedan.

CYP3A4- och PgP-hämmare som ökar koncentrationerna av everolimus

Substanter som hämmar CYP3A eller PgP kan öka everolimuskoncentrationerna i blodet genom att minska metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

CYP3A4- och PgP-inducerare som minskar koncentrationerna av everolimus

Substanter som är inducerare av CYP3A4 eller PgP kan minska blodkoncentrationerna av everolimus genom att öka metabolismen eller utflödet av everolimus från intestinala celler.

Tabell 3 Effekter av andra aktiva substanser på everolimus

Aktiva substanser per interaktionstyp	Interaktion – Ändring av everolimus AUC/C _{max} Geometriskt medelvärde (observerat intervall)	Rekommendationer avseende samtidig administrering
Potenta CYP3A4-/PgP-hämmare		
Ketokonazol	AUC ↑15,3 gånger (intervall 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 gånger (intervall 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Votubia och potenta hämmare rekommenderas inte.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Har inte studerats. Stora ökningar av everolimus koncentrationen förväntas.	
Telitromycin, klaritromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Måttliga CYP3A4-/PgP-hämmare		
Erytromycin	AUC ↑4,4 gånger (intervall 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 gånger (intervall 0,9-3,5)	Försiktighet bör iaktas när samtidig administration av måttliga CYP3A4- eller PgP-hämmare inte kan undvikas. Om patienter behöver samtidig administrering av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare, sänk den dagliga dosen med ca 50 %. Ytterligare dossänkning kan krävas för att hantera biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.4). Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast 1 vecka efter tillägg av en måttlig CYP3A4- eller PgP-hämmare. Om den måttliga hämmaren sätts ut, överväg en washout-period på minst 2 till 3 dagar (genomsnittlig elimineringsstad för de vanligaste måttliga hämmarna) innan Votubiadosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas senast
Imatinib	AUC ↑ 3,7 gånger C _{max} ↑ 2,2 gånger	
Verapamil	AUC ↑3,5 gånger (intervall 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 gånger (intervall 0,3-3,8)	
Ciklosporin oralt	AUC ↑2,7 gånger (intervall 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 gånger (intervall 1,3-2,6)	
Cannabidiol (PgP-hämmare)	AUC ↑2.5 gånger C _{max} ↑2.5 gånger	
Flukonazol	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	
Diltiazem		
Dronedaron		
Amprenavir, fosamprenavir	Har inte studerats Ökad exposition förväntas.	

		1 vecka senare (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Grapefruktjuice eller annan mat som påverkar CYP3A4/PgP	Har inte studerats. Ökad exponering förväntas (stor spridning av effekten).	Kombination ska undvikas.
Potentia och måttliga CYP3A4-inducerare		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (intervall 0-80 %) C _{max} ↓ 58 % (intervall 10-70 %)	Undvik samtidig användning av potentia CYP3A4-inducerare.
Dexametason	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	Patienter med SEGA som samtidigt får potentia CYP3A4-inducerare kan behöva en högre dos av Votubia för att uppnå samma exponering som patienter som inte tar potentia inducerare. Dosen ska titreras till dalkoncentrationer på 5 till 15 ng/ml enligt beskrivning nedan. Patienter med epileptiska anfall som samtidigt använder kraftiga CYP3A4-inducerare när behandling med everolimus påbörjas (t.ex. enzyminducerande antiepileptika såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin) behöver en högre startdos för att nå en dalkoncentration på 5-15 ng/ml (se tabell 1). Patienter som inte använder kraftiga inducerare när behandling med everolimus påbörjas, kan behöva en dosökning av Votubia om sådan behandling påbörjas. Om koncentrationen är lägre än 5 ng/ml, kan den dagliga dosen ökas med 1-4 mg åt gången med kontroll av dalkoncentrationen och med hänsyn tagen till patientens läkemedelstolerans före dosökning. Tillägg av ytterligare en kraftig CYP3A4-inducerare kräver nödvändigtvis ingen ytterligare dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter tillägg av ytterligare en inducerare. Justera dosen med dosökningar på 1-4 mg enligt behov för att bibehålla målkoncentrationen. När en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare avslutas, behövs nödvändigtvis ingen dosjustering. Fastställ dalkoncentrationen av everolimus 2 veckor efter att behandlingen med
Antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin)	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	
Efavirenz, nevirapin	Har inte studerats. Minskad exponering förväntas.	

		en av flera kraftiga CYP3A4-inducerare har avslutats. Om alla potenta inducerare sätts ut, överväg en washout-period på minst 3 till 5 dagar (rimlig tidsperiod för enzyminduktionen att upphöra) innan Votubiadosen justeras till dosen som användes innan samadministrationen påbörjades. Dalkoncentrationen av everolimus ska fastställas 2-4 veckor senare för att ta hänsyn till den naturliga nedbrytningstiden av inducerade enzymer (se avsnitt 4.2 och 4.4).
Johannesört (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Har inte studerats. Stora minskningar i exponering förväntas.	Beredningar som innehåller johannesört ska inte användas under behandling med everolimus.

Substanter vars plasmakoncentration eventuellt kan påverkas av everolimus

De systemiska koncentrationer som erhållits efter orala dagliga doser av 10 mg, gör hämning av PgP, CYP3A4 och CYP2D6 mindre trolig (grundat på *in vitro* resultat). Emellertid kan hämning av CYP3A4 och PgP i tarmen inte uteslutas. En interaktionsstudie på friska frivilliga visade att samtidig administrering av en oral dos midazolam, ett känsligt testsubstrat för CYP3A4, och everolimus ledde till att C_{max} för midazolam ökade med 25 % och $AUC_{(0-inf)}$ med 30 %. Effekten beror sannolikt på en hämning av CYP3A4 i tarmen av everolimus. Everolimus kan följaktligen påverka biotillgängligheten av orala samtidigt administrerade CYP3A4-substrat. Vid systemisk administrering av CYP3A4-substrat väntas däremot inte någon kliniskt relevant påverkan (se avsnitt 4.4).

Koncentrationerna av karbamazepin, klobazam och klobazammetaboliten N-desmetylklobazam ökade med ca 10 % efter intag av everolimus i EXIST-3 (studie CRAD001M2304). Även om koncentrationsökningen av dessa antiepileptika inte är kliniskt signifikant, kan dosjustering av antiepileptika med smalt terapeutiskt index, t.ex. karbamazepin, behöva övervägas. Everolimus hade ingen inverkan på koncentrationerna av antiepileptika som är substrat för CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbammat och zonisamid).

Samtidig användning av ACE-hämmare

Patienter som samtidigt tar ACE-hämmare (t.ex. ramipril) kan löpa ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Samtidig ketogen kost

Effekten av en ketogen kost kan medieras via mTOR-hämning. I avsaknad av kliniska data kan en additiv påverkan avseende biverkningar inte uteslutas när everolimus används i samband med ketogen kost.

Vaccinationer

Immunresponsen på en vaccination kan eventuellt påverkas, och därför kan vaccinationen vara mindre effektiv under behandling med Votubia. Användning av levande vacciner bör undvikas under behandling med Votubia. Exempel på levande vacciner är vaccin mot influensa (intranasalt), mässling, påssjuka, röda hund, polio (peroralt), tuberkulos (BCG, Bacillus Calmette-Guérin), gula febern, vattkoppor och tyfoidfeber (stam Ty21a).

Strålbehandling

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet har rapporterats hos patienter som fått everolimus (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket säker preventivmetod (t ex icke östrogeninnehållande preventivmedel givet oralt, via injektion eller implantat; progesteron-baserade preventivmedel, hysterektomi, tubarligering, fullständig avhållsamhet, barriärmetoder, spiral och/eller kvinnlig/manlig sterilisering) under behandling med everolimus och upp till 8 veckor efter avslutad behandling.

Manliga patienter ska inte avrådas från att försöka få barn.

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av everolimus hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive embryotoxicitet och fetotoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Everolimus rekommenderas inte under graviditet eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om everolimus utsöndras i human bröstmjölk. Hos råtta, däremot, passerar everolimus och/eller dess metaboliter lätt över i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför bör kvinnor som tar everolimus inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Risken för att everolimus ska orsaka infertilitet hos män och kvinnor är okänd, men sekundär amenorré associerat med obalans av luteiniserande hormon (LH)/follikelstimulerande hormon (FSH) har observerats hos kvinnliga patienter (se även avsnitt 5.3 för prekliniska observationer på reproduktionssystemen hos djur av bägge kön). Baserat på icke-kliniska fynd kan manlig och kvinnlig fertilitet påverkas av behandling med everolimus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Votubia har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de ska vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner om de upplever trötthet under behandlingen med Votubia.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Tre randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade, pivotala, fas III-studier med dubbelblinda och öppna behandlingsperioder och en icke-randomiserad, öppen fas II-studie med en behandlingsgrupp ligger till grund för säkerhetsprofilen av Votubia (n=612, varav 409 patienter < 18 år; exponeringstiden var i median 36,8 månader [intervall: 0,5 till 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad fas III-studie som jämförde tilläggsbehandling med låg respektive hög exponering av everolimus (låg dalkoncentration [LT=low trough], intervall 3–7 ng/ml [n=117], och hög dalkoncentration [HT=high trough], intervall 9–15 ng/ml [n=130]) med placebo (n=119) hos patienter med TSC

och refraktära partiella anfall, vilka stod på 1 till 3 antiepileptika. Mediantiden för den dubbelblinda behandlingsperioden var 18 veckor. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (361 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 30,4 månader (intervall: 0,5 till 48,8).

- EXIST-2 (CRAD001M2302): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=79) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med antingen TSC och renalt angiomyolipom (n=113) eller sporadisk lyfngioleiomyomatos (LAM) och renalt angiomyolipom (n=5). Mediantiden för blindad behandling i studien var 48,1 veckor (intervall: 2 till 115) för patienter som fick Votubia och 45,0 veckor (intervall: 9 till 115) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (112 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 46,9 månader (intervall: 0,5 till 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Detta är en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, fas III-studie av everolimus (n=78) jämfört med placebo (n=39) hos patienter med TSC och SEGA oavsett ålder. Mediantiden för blindad behandling i studien var 52,2 veckor (intervall: 24 till 89) för de patienter som fick Votubia och 46,6 veckor (intervall: 14 till 88) för de som fick placebo. Den kumulativa exponeringstiden för Votubia (111 patienter fick minst en dos av everolimus) var i median 47,1 månader (intervall: 1,9 till 58,3).
- CRAD001C2485: Detta är en prospektiv, öppen, enarmad fas II-studie av everolimus hos patienter med SEGA (n=28). Mediantiden för exponering var 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2).

Nedan beskrivs de biverkningar som bedöms vara associerade med användning av Votubia, baserat på granskning och medicinsk bedömning av samtliga biverkningar som har rapporterats i ovanstående studier.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 1/10$) från poolade säkerhetsdata är (i fallande ordning): stomatit, feber, nasofaryngit, diarré, övre luftvägsinfektion, kräkning, hosta, hudutslag, huvudvärk, amenorré, akne, pneumoni, sinuit, urinvägsinfektion, oregelbunden menstruation, faryngit, minskad aptit, trötthet, hyperkolesterolemi och hypertoni.

De vanligaste biverkningarna av grad 3-4 (incidens $\geq 1\%$) var pneumoni, stomatit, amenorré, neutropeni, feber, oregelbunden menstruation, hypofosfatemi, diarré och cellulit. Gradering enligt CTCAE, version 3.0 och 4.03.

Biverkningar i tabellformat

Tabell 4 visar incidensen av biverkningar och baseras på sammanslagna data från patienter som fått everolimus i de tre TSC-studierna (innefattande både dubbelblind fas och, i förekommande fall, öppen förlängningsfas). Biverkningarna listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar som har rapporterats i TSC-studier

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner, pneumoni ^a , urinvägsinfektion, sinuit, faryngit
Vanliga	Otitis media, cellulit, streptokockfaryngit, viral gastroenterit, gingivitis
Mindre vanliga	Herpes zoster, sepsis, viral bronkit
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Anemi, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, lymfopeni
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet

Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperkolesterolemi
Vanliga	Hypertriglyceridemia, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperglykemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomnia, aggressivitet, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Dysgeusi
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Lymfödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta
Vanliga	Näsblod, pneumonit
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Stomatit ^b , diarré, kräkning
Vanliga	Förstoppning, illamående, buksmärta, flatulens, oral smärta, gastrit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hudutslag ^c , akne
Vanliga	Torr hud, acneiform dermatit, klåda, alopeci
Mindre vanliga	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket vanliga	Amenorré ^d , oregelbunden menstruation ^d
Vanliga	Menorragi, ovariala cystor, vaginal blödning
Mindre vanliga	Försenad menstruation ^d
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber, trötthet
Undersökningar	
Vanliga	Förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt LH-nivå i blodet, viktninskning
Mindre vanliga	Förhöjt follikelstimulerande hormon i blodet
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens ^e	Strålningsinducerad hudreaktion, potentiering av strålreaktion
^a	Inkluderar Pneumocystis jirovecii (carinii)-pneumoni (PJP/PCP).
^b	Inkluderar stomatit, munsår, aftöst sår (mycket vanliga), sår på tungan, sår på läpparna (vanliga), gingival smärta och glossit (mindre vanliga).
^c	Inkluderar hudutslag (mycket vanliga), erytem och erytematösa utslag (vanliga), generaliserade utslag, erytem makulopapulösa utslag och makulösa utslag (mindre vanliga).
^d	Frekvensen baseras på antalet kvinnor 10-55 år under behandling från poolade data.
^e	Biverkning identifierad efter godkännande för försäljning.

Beskrivning av särskilda biverkningar

I kliniska studier har everolimus associerats med allvarliga fall av reaktivering av hepatit B, också med dödlig utgång. Reaktivering av infektion är en förväntad effekt under immunosuppressiva behandlingsperioder.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med njursvikt (även med dödlig utgång), proteinuri och förhöjt serumkreatinin. Kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

I kliniska studier har everolimus associerats med blödning. I sällsynta fall har dödlig utgång observerades vid användning inom onkologi (se avsnitt 4.4). Inga allvarliga fall av renal blödning har rapporterades vid användning inom TSC.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har everolimus associerats med fall av *Pneumocystis jirovecii* (carinii)-pneumoni (PJP/PCP), några med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Andra biverkningar av betydelse som har observerats i onkologistudier och som spontanrapporter efter försäljningsgodkännandet är hjärtsvikt, lungemboli, djup ventrombos, försämrad sårhäkning och hyperglykemi.

I kliniska studier och spontanrapporter efter försäljningsgodkännande har angioödem rapporterats både med och utan samtidig användning av ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

I den pivotala fas II-studien var 22 av de 28 SEGA-patienterna under 18 år och i den pivotala fas III-studien var 101 av de 117 SEGA-patienterna under 18 år. I den pivotala fas III-studien hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall var 299 av 366 patienter yngre än 18 år. Överlag var typ, frekvens och svårighetsgrad av biverkningar hos barn och ungdomar jämförbara med de som har rapporterats hos vuxna, med undantag för infektioner som rapporterades med en högre frekvens och svårighetsgrad hos barn under 6 år. Totalt sett hade 49 av 137 patienter (36 %) <6 år infektioner av grad 3/4, jämfört med 53 av 272 patienter (19 %) i åldern 6 till <18 år respektive 27 av 203 patienter (13 %) i åldern ≥18 år. Två fatala fall orsakade av infektioner rapporterades bland de 409 patienter <18 år som behandlats med everolimus.

Äldre

Poolade säkerhetsdata inom onkologi visar att 37 % av patienterna som behandlades med everolimus var ≥65 år. Antalet onkologipatienter med en biverkning som ledde till utsättning av everolimus var högre hos patienter ≥65 år (20 % mot 13 %). De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning var pneumonit (inklusive interstitiell lungsjukdom), trötthet, dyspné och stomatit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Engångsdoser upp till 70 mg har getts med acceptabel akut tolerabilitet.

Vid misstänkt överdosering är det viktigt att fastställa everolimushalten i blodet. Allmänt understödjande åtgärder bör initieras vid alla fall av överdosering. Everolimus anses inte dialyserbart i någon relevant grad (mindre än 10 % avlägsnades under hemodialys i 6 timmar).

Pediatrisk population

Ett begränsat antal barn har exponerats för doser högre än 10 mg/m²/dag. Inga tecken på akut toxicitet har rapporterats i dessa fall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE10

Verkningsmekanism

Everolimus är en selektiv hämmare av mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR är ett ledande serin-treoninkinas, vars aktivitet är känd för att vara uppreglerad vid de flesta cancerformer hos människa. Everolimus binds till det intracellulära proteinet FKBP-12, som bildar ett komplex som hämmar aktiviteten av mTORKomplex-1 (mTORC1). Hämmningen av signalvägen för mTORC1 interagerar med translationen och syntesen av proteiner genom att minska aktiviteten av S6 ribosomalproteinkinase (S6K1) och 4EBP-1 (eukaryotic elongation factor 4E-bindningsprotein), som reglerar proteiner som är delaktiga i celcykeln, angiogenes och glykolys. Everolimus kan minska nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Hos patienter med TSC leder behandling med everolimus till ökade nivåer av VEGF-A och minskade nivåer av VEGF-D. Everolimus är en potent hämmare av tillväxten och proliferationen av tumörceller, endotelceller, fibroblaster och blodkärlsassocierade glattmuskelceller och har visat sig minska glykolys hos solida tumörer *in vitro* och *in vivo*.

Tumörsuppressorgenerna TSC1 och TSC2 (tuberin-skleroskomplex 1 och 2) är två primära regulatorer av signalvägen för mTORC1. Förlust av antingen TSC1 eller TSC2 leder till förhöjda nivåer av rheb-GTP, ett GTPas tillhörande RAS-familjen, som interagerar med mTORC1-komplexet för att aktivera det. Aktivering av mTORC1 leder till en nedströms signalkaskad som inkluderar aktivering av S6-kinaserna. Vid TSC leder inaktiverande mutationer i TSC1 eller TSC2-genen till hamartombildning i hela kroppen. Utöver patologiska förändringar i hjärnvävnad (t.ex. kortikala tuber) som kan orsaka epileptiska anfall, är mTOR-signalvägen också inblandad i patogenesen av epilepsi som associeras med TSC. mTOR reglerar proteinsyntesen och ett flertal cellfunktioner som kan påverka graden av neuronal retbarhet och epileptogenes. Överaktivering av mTOR leder till neurondysplasi, avvikande axonal genes och dendritformation, ökning av excitatoriska synapsströmmar, minskad myelinisering samt störning i den kortikala laminära strukturen, vilket leder till avvikande neuronal utveckling och funktion. Prekliniska studier med modeller där mTOR är dysreglerad i hjärnan visade att behandling med en mTOR-hämmare, såsom everolimus, kunde förlänga överlevnaden, minska epileptiska anfall, förhindra uppkomsten av nya epileptiska anfall och förhindra förtida död. Sammanfattningsvis är everolimus synnerligen aktivt i denna neuronala TSC-modell och dess gynnsamma effekt verkar bero på dess inverkan på hämning av mTORC1. Den exakta verkningsmekanismen avseende minskad anfallsfrekvens i samband med TSC är emellertid inte helt klarlagd.

Klinisk effekt och säkerhet

Fas III-studie hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall

EXIST-3 (CRAD001M2304-studien) är en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie med tre parallella grupper, där Votubia jämfördes med placebo som tilläggsbehandling hos patienter med TSC och refraktära partiella anfall. I studien definierades partiella anfall som alla sensoriska anfall bekräftade med EEG eller motoriska anfall där primärt generaliserade anfall inte tidigare bekräftats med EEG. Patienterna stod på 1 till 3 antiepileptika med stabil dosering före inklusion i studien. Studien bestod av tre faser: en 8-veckors observationsfas, en 18-veckors dubbelblind, placebokontrollerad huvudfas (bestående av titrerings- och underhållsperiod), en uppföljningsfas på ≥ 48 veckor där alla patienter fick Votubia och ytterligare en tilläggsfas på upp till 48 veckor i vilken alla patienter fick Votubia.

I studien ingick två olika primära, av varandra oberoende effektmått: 1) behandlingssvar definierat som minst 50 % minskning av antalet partiella anfall i förhållande till baseline under huvudfasens

underhållsperiod och 2) procentuell minskning av antalet partiella anfall i förhållande till baseline under huvudfasens underhållsperiod.

Sekundära effektmått innefattade anfallsfrihet, andel patienter med ≥ 25 % minskad anfallsfrekvens i förhållande till baseline, fördelning av minskad anfallsfrekvens i förhållande till baseline (≤ -25 %, > -25 % till < 25 %; ≥ 25 % till < 50 %; ≥ 50 % till < 75 %; ≥ 75 % till < 100 %; 100 %), långtidsuppföljning av anfallsfrekvens samt livskvalitet.

Totalt randomiserades 366 patienter i förhållandet 1:1,09:1 till att få Votubia med låg dalkoncentration (LT, n=117, intervall 3-7 ng/ml), Votubia med hög dalkoncentration (HT, n=130, intervall 9-15 ng/ml) eller placebo (n=119). Medianåldern för hela populationen var 10,1 år (intervall: 2,2-56,3; 28,4 % < 6 år; 30,9 % 6 till < 12 år; 22,4 % 12 till < 18 år och 18,3 % > 18 år). Behandlingstiden var i median 18 veckor i alla tre grupperna för huvudfasen i studien och 90 veckor (21 månader) när man inkluderar förlängningsfasen.

Vid baseline hade 19,4 % av patienterna fokala anfall med bibehållen medvetenhet (sensoriska anfall som tidigare bekräftats med EEG eller motoriska anfall), 45,1 % fokala anfall med nedsatt medvetenhet (huvudsakligen icke-motoriska), 69,1 % fokala motoriska anfall (dvs fokala motoriska anfall med nedsatt medvetenhet och/eller sekundära generaliserade anfall) och 1,6 % hade primärt generaliserade anfall (som tidigare bekräftats med EEG). Vid baseline var antalet anfall under 28 dygn i median 35 i Votubia LT-gruppen, 38 i Votubia HT-gruppen och 42 i placebogruppen. Hos en majoritet av patienterna (67 %) hade 5 eller fler antiepileptika prövats innan studiestart. Under studien stod 41,0 % av patienterna på 2 antiepileptika och 47,8 % på ≥ 3 antiepileptika. Data vid baseline visade lindrig eller medelsvår intellektuell funktionsnedsättning hos patienterna i åldern 6-18 år (totalt 60-70 poäng i Adaptive Behavior och inom delområdena Communication, Daily Living Skills och Socialization).

Resultaten för det primära effektmåttet sammanfattas i tabell 5.

Tabell 5 **EXIST-3 – Behandlingssvar avseende anfall (primärt effektmått)**

Statistik	Votubia		placebo n = 119
	LT-gruppen 3-7 ng/ml n = 117	HT-gruppen 9-15 ng/ml n = 130	
Behandlingssvar – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Svarsfrekvens 95 % CI ^a	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Oddsquot (mot placebo)^b	2,21	3,93	
95 % CI	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
p-värde (mot placebo) ^c	0,008	$< 0,001$	
Statistisk signifikans enligt Bonferroni-Holm-metoden ^d	Ja	Ja	
Patienter utan behandlingssvar – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a Exakt 95 % CI enligt Clopper-Pearson-metoden

^b Oddsquot och dess 95 % CI enligt logistisk regression stratifierad utifrån åldersgrupp. Oddsquot > 1 är till fördel för everolimus.

^c p-värden enligt Cochran-Mantel-Haenszel-test stratifierad utifrån åldersgrupp

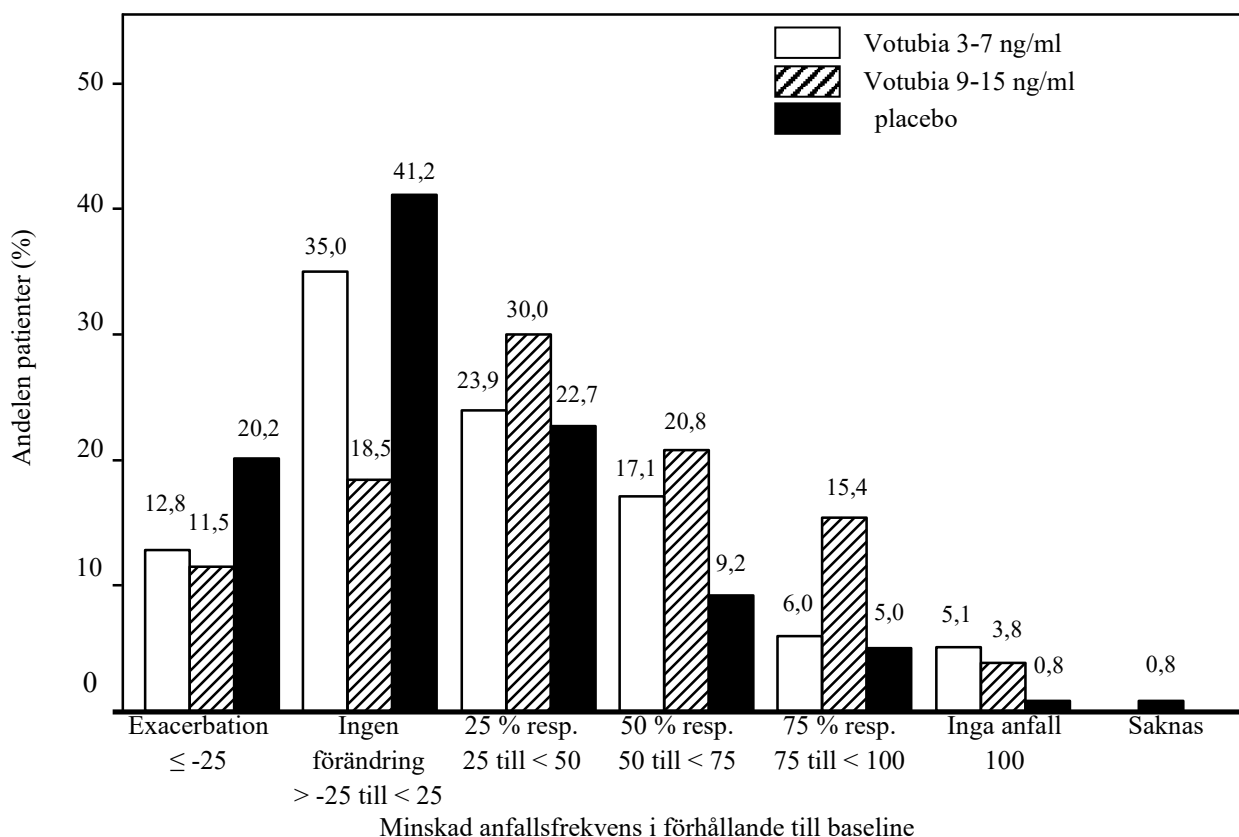
^d Family-wise error rate, 2,5 % enkelsidigt

Resultaten för den stödjande analysen var också likvärdiga och avsåg procentuell minskning av anfallsfrekvensen i förhållande till baseline i median (det andra primära effektmåttet): 29,3 % i Votubia LT-gruppen (95 % CI: 18,8; 41,9), 39,6 % i Votubia HT-gruppen (95 % CI: 35,0; 48,7) och 14,9 % i placebogruppen (95 % CI: 0,1; 21,7). P-värden mot placebo var 0,003(LT) respektive $< 0,001$ (HT).

Andelen patienter som blev anfallsfria under underhållsperioden i huvudfasen var 5,1 % i Votubia LT-gruppen (95 % CI: 1,9; 10,8) och 3,8 % i Votubia HT-gruppen (95 % CI: 1,3; 8,7), jämfört med 0,8 % i placebogruppen (95 % CI: 0,0; 4,6).

Behandlingssvaren var bättre i samtliga svarsgrupper i Votubia LT- och HT-grupperna jämfört med placebo (bild 1). Dessutom upplevde nästan dubbelt så många patienter i placebogruppen anfallsexacerbationer jämfört med Votubia LT- och HT-grupperna.

Bild 1 **EXIST-3 – Fördelning av minskad anfallsfrekvens jämfört med baseline**



Effekten av everolimus var enhetlig och jämn i alla undergrupper som analyserades enligt de primära effektmått utifrån åldersgrupp (tabell 6), kön, ras och etnicitet, anfallstyp, anfallsfrekvens vid baseline, antal och typ av samtidiga antiepileptika samt övriga TSC-associerade tillstånd (angiomyolipom, SEGA, förekomst av kortikala tuber). Effekten av everolimus på infantil spasm eller anfall i samband med Lennox-Gastauts syndrom har inte studerats och har inte fastställts vid primärt generaliserade anfall och hos personer utan kortikala tuber.

Tabell 6 **EXIST-3 – Behandlingssvar utifrån ålder**

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

^a Exakt 95 % CI enligt Clopper-Pearson-metoden
^b Inga effektdata är tillgänglig för äldre patienter

I slutet av studiens huvudfas sågs en bibehållen livskvalitet hos patienter i åldern 2 till <11 år (mätt som genomsnittlig förändring i förhållande till baseline [totalpoäng] enligt Childhood Epilepsy Questionnaire [QOLCE]) i båda behandlingsgrupperna med Votubia såväl som i placebogrupperna.

Den minskade anfallsfrekvensen bibehölls under utvärderingsperioden på cirka 2 år. En känslighetsanalys, med hänsyn tagen till patienter som i förtid avbröt behandlingen med everolimus (non-responders), visade en svarsfrekvens på 38,4 % (95 % CI: 33,4; 43,7) och 44,4 % (95 % CI: 38,2; 50,7) efter 1 respektive 2 års exponering för everolimus.

Fas III-studie hos patienter med SEGAs

EXIST-1 (Studie CRAD001M2301), en randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie av Votubia jämfört med placebo genomfördes hos patienter med SEGAs oavsett ålder. Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen Votubia eller placebo. Förekomst av åtminstone en SEGAs $\geq 1,0$ cm i diameter granskat med MR (baserat på lokal radiologisk bedömning) krävdes för inklusion. Övriga inklusionskriterier var seriella radiologiska bevis på SEGAs-tillväxt, förekomst av en ny SEGAs-lesion ≥ 1 cm i diameter eller debut av, eller försämrade, hydrocefalus.

Primärt effektmått var responsfrekvens på SEGAs baserat på oberoende central radiologisk granskning. Analysen stratifierades genom användning av enzyminducerande antiepileptika vid randomisering (ja/nej).

Viktiga sekundära effektmått i hierarkisk testföljd inkluderade absolut förändring av totalt antal anfall vid 24-timmars-EEG från baseline till vecka 24, tid till SEGAs-progression och respons på hudlesioner.

Totalt 117 patienter randomiserades, 78 till Votubia och 39 till placebo. De två behandlingsgrupperna var generellt väl avvägda avseende demografi, sjukdomskaraktäristika vid baseline och tidigare SEGAs-behandling. Av den totala populationen var 57,3 % av patienterna män och 93,2 % kaukasier. Medianåldern var 9,5 år (åldersintervall i Votubiagrupperna: 1,0-23,9; åldersintervall i placebogrupperna: 0,8-26,6) och vid studiens början var 69,2% av patienterna 3 till <18 år medan 17,1 % var <3 år.

Av de inkluderade patienterna hade 79,5 % bilaterala SEGAs, 42,7 % hade ≥ 2 SEGAs, 25,6 % hade sämre tillväxt, 9,4 % hade bevis på djup parenkymal invasion, 6,8 % hade vid CT tecken på hydrocefalus och 6,8 % hade genomgått tidigare SEGAs-relaterad kirurgi. Dessutom hade 94,0 % hudlesioner vid baseline och 37,6 % hade renala angiomyolipomlesioner (minst en angiomyolipom ≥ 1 cm i diameter).

Mediantiden för blindad behandling i studien var 9,6 månader (intervall: 5,5 till 18,1) för de patienter som fick Votubia och 8,3 månader (intervall: 3,2 till 18,3) för de som fick placebo.

Resultaten visade att Votubia var bättre än placebo avseende primärt effektmått, totalt responsfrekvens på SEGA ($p < 0,0001$). Responsfrekvensen var 34,6 % (95 % CI: 24,2, 46,2) för Votubiagruppen jämfört med 0 % (95 % CI: 0,0, 9,0) för placebogruppen (tabell 7). Dessutom hade samtliga 8 patienter i Votubiagruppen med radiologiska tecken på hydrocefalus vid baseline en minskad ventrikulär volym.

Patienter som initialt behandlades med placebo fick gå över till everolimus vid tidpunkten för SEGA-progression och när det redovisats att behandling med everolimus var överlägsen behandling med placebo. Alla patienter som fått minst en dos av everolimus följdes tills läkemedlet sattes ut eller studien avslutades. Vid tidpunkten för final analys var mediantiden för exponering för samtliga patienter 204,9 veckor (intervall: 8,1 till 253,7). Vid final analys hade total responsfrekvensen på SEGA ökat till 57,7 % (95 % CI: 47,9, 67,0).

Ingen av patienterna krävde kirurgiskt ingrepp för SEGA under studieperioden.

Tabell 7 EXIST-1 – Respons på SEGA

	Primär analys ³		p-värde	Final analys ⁴
	Votubia N=78	placebo N=39		Votubia N=111
Responsfrekvens på SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95 % CI	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Total responsfrekvens (best overall respons) på SEGA - (%)				
Respons	34,6	0		57,7
Stabil sjukdom	62,8	92,3		39,6
Progression	0	7,7		0
Kan inte utvärderas	2,6	0		2,7

¹ enligt oberoende central radiologisk granskning

² respons som bekräftats med upprepad scan. Respons definieras som: $\geq 50\%$ minskning av total SEGA-volym jämfört med baseline, avsaknad av entydig försämring av övriga SEGA-tumörer, avsaknad av nya SEGA ≥ 1 cm i diameter samt avsaknad av debut av, eller försämrad, hydrocefalus

³ primär analys för den dubbelblinda perioden

⁴ final analys innefattar patienter som gick över från placebogruppen; mediantiden för exponering för everolimus var 204,9 veckor

Behandlingseffekt observerades genomgående i alla utvärderade subgrupper (dvs användning av enzyminducerande antiepileptika jämfört med icke användning av enzyminducerande antiepileptika, kön och ålder) vid primär analys.

Under den dubbelblinda perioden var minskningen av SEGA-volymen tydlig inom de första 12 behandlingsveckorna med Votubia: 29,7 % (22/74) av patienterna hade en $\geq 50\%$ -ig minskning och 73,0 % hade en $\geq 30\%$ -ig minskning av volymen. Minskningen kvarstod vid vecka 24 och 41,9 % (31/74) av patienterna hade en $\geq 50\%$ -ig minskning och 78,4 % (58/74) hade en $\geq 30\%$ -ig minskning av SEGA-volymen.

I den everolimusbehandlade studiepopulationen (N=111) inklusive patienter som gick över från placebogruppen kvarstod den tumörrespons, som sågs så tidigt som efter 12 veckor med everolimus, vid senare tidpunkter. Andelen patienter som uppnådde en minst 50 %-ig minskning av SEGA-volymen var efter påbörjad everolimusbehandling 45,9 % (45/98) vid vecka 96 och 62,1 % (41/66) vid vecka 192. På samma sätt var andelen patienter som uppnådde en minst 30 %-ig minskning av SEGA-volymen efter påbörjad everolimusbehandling 71,4 % (70/98) vid vecka 96 och 77,3 % (51/66) vid vecka 192.

Analys av det första sekundära effektmåttet, förändring i anfallsfrekvens, var inte signifikant och trots att positiva resultat observerades för de två efterföljande sekundära effektmåtten (tid till SEGA-progression och respons på hudlesioner) är dessa därmed formellt inte statistiskt signifikanta.

Mediantiden till SEGA-progression baserad på central radiologisk granskning kunde inte fastställas för någon behandlingsgrupp. Progression observerades enbart i placebogrupper (15,4 %, $p=0,0002$). Uppskattad progressionsfri frekvens vid 6 månader var 100 % för Votubia och 85,7 % för placebo. Långtidsuppföljningen av patienter som randomiserades till everolimus och patienter som randomiserades till placebo och därefter fick gå över till everolimus visade ihållande svar.

Vid tidpunkten för primär analys, visade Votubia kliniskt betydelsefulla förbättringar på hudförändringar ($p=0,0004$) med responsfrekvens på 41,7 % (95 % CI: 30,2; 53,9) för Votubia och 10,5 % (95 % CI: 2,9; 24,8) för placebo. Vid final analys hade responsfrekvensen för hudförändringar ökat till 58,1 % (95 % CI: 48,1; 67,7).

Fas II-studie hos patienter med SEGA

En prospektiv, öppen fas II-studie med en studiearm (studie CRAD001C2485) har utförts för att utvärdera Votubias säkerhet och effekt hos patienter med SEGA. Radiologiska belägg för seriell SEGA-tillväxt krävdes för inklusion.

Det primära effektmåttet var förändring av SEGA-volymen under huvudfasen med 6 månaders behandling, fastställd vid en fristående central radiologisk granskning. Efter huvudfasen kunde patienterna inkluderas till en förlängningsfas där SEGA-volymen fastställdes var 6:e månad.

Totalt fick 28 patienter behandling med Votubia. Medianåldern var 11 år (intervall 3-34), 61 % män, 86 % kaukasier. Tretton patienter (46 %) hade en sekundär mindre SEGA, varav 12 i den kontralaterala ventrikeln.

Primär SEGA-volym var minskad vid månad 6, jämfört med utgångsvärdet ($p<0,001$ [se tabell 8]). Ingen patient utvecklade nya lesioner, försämrad hydrocefalus eller ökat intrakraniellt tryck och ingen behövde kirurgisk resektion eller annan behandling för SEGA.

Tabell 8 Förändring av primär SEGA-volym över tid

SEGA-volym (cm ³)	Oberoende central granskning						
	Utgångsvärde n=28	månad 6 n=27	månad 12 n=26	månad 24 n=24	månad 36 n=23	månad 48 n=24	månad 60 n=23
Primär tumörvolym							
Medelvärde (standard-avvikelse)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Median	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
intervall	0,49 - 1 4,23	0,31 - 7,9 8	0,29 - 8,1 8	0,20 - 4,63	0,22 - 6,5 2	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Minskning från utgångsvärdet							
Medelvärde (standard-avvikelse)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Median		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
intervall		0,06 - 6,2 5	0,02 - 6,0 5	-0,55 - 9,6 0	0,15 - 7,7 1	0,00 - 10,9 6	-0,74 - 9,8 4
Procentuell minskning från utgångsvärdet, 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 förändring		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Ökning		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Den primära analysens robusthet och följdriktighet stöddes av:

- förändringen av primär SEGA-volym enligt den lokala prövarens skattning ($p < 0,001$), enligt vilken 75,0 % och 39,3 % av patienterna hade en minskning med ≥ 30 % respektive ≥ 50 %.
- förändringen av total SEGA-volym enligt en fristående central granskning ($p > 0,001$) eller den lokala prövarens skattning ($p < 0,001$).

En patient uppfyllde det förspecifierade kriteriet för framgångsrik behandling (> 75 % minskning av SEGA-volymen) och togs tillfälligt ur prövningen. Återväxt av SEGA påvisades emellertid vid efterföljande utvärdering efter 4,5 månader och behandlingen sattes in på nytt.

Långtidsuppföljning med en median på 67,8 månader (intervall: 4,7 till 83,2) visar på en ihållande effekt.

Övriga studier

Stomatit är den vanligast rapporterade biverkningen hos patienter som behandlas med Votubia (se avsnitt 4.4 och 4.8). I en enarmad studie efter marknadsgodkännandet hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer ($n=92$) gavs lokal behandling med dexametason 0,5 mg/5 ml alkoholfri oral lösning, administrerad som munskölj (4 gånger dagligen under de första 8 behandlingsveckorna), från det att behandling påbörjades med Afinitor (everolimus, 10 mg/dag) plus exemestan (25 mg/dag), för att minska incidensen och svårighetsgraden av stomatit. Incidensen av stomatit grad ≥ 2 var vid 8 veckor 2,4 % ($n=2/85$ utvärderbara patienter), vilket var lägre än vad som tidigare rapporterats. Förekomsten av stomatit grad 1 var 18,8 % ($n=16/85$) och inga fall av stomatit grad 3 eller 4 rapporterades. Den övergripande säkerhetsprofilen i denna studie var jämförbar med den som

fastställts för everolimus vid behandling inom onkologi och TSC, med undantag för en något ökad frekvens av oral candidiasis som rapporterades hos 2,2 % (n=2/92) av patienterna.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Votubia för alla grupper av den pediatrika populationen för renalt angiomyolipom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Innehavaren av godkännandet för försäljning har slutfört gällande Paediatric Investigation Plan (PIP) för Votubia för refraktära epileptiska anfall i samband med TSC. Denna produktresumé har uppdaterats för att inkludera resultaten från studier med Votubia i den pediatrika populationen (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium uppnås maximala koncentrationer av everolimus ($C_{\max}$) 1 timme (median) efter administrering av 5 mg och 10 mg dagligen av everolimus vid fasta eller med ett lätt, fettfritt mellanmål. $C_{\max}$ är dosproportionellt mellan 5 och 10 mg. Everolimus är ett substrat för och en måttlig hämmare av PgP.

Påverkan från föda

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid den systemiska exponeringen för Votubia 10 mg tabletter med 22 % (uppmätt som AUC) och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 54 %. Fettfattig kost reducerade AUC med 32 % och $C_{\max}$ med 42 %.

Hos friska försökspersoner reducerade en fettrik måltid AUC med 11,7 % och maximal blodkoncentration $C_{\max}$ med 59,8 % efter en engångsdos om 9 mg (3 x 3 mg) Votubia dispergerbara tabletter i suspension. En fettfattig måltid minskade AUC med 29,5 % och $C_{\max}$ med 50,2 %.

Intag av föda hade dock ingen märkbar effekt på koncentration/tid-profilen efter absorptionsfasen 24 timmar efter dosintag av endera beredningsformen.

Relativ biotillgänglighet/bioekvivalens

En relativ biotillgänglighetsstudie visade att $AUC_{0-\infty}$ för 5 x 1 mg everolimus tabletter, administrerade som suspension i vatten, motsvarar 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter och $C_{\max}$ för 5 x 1 mg everolimus tabletter som suspension, var 72 % av 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter.

En bioekvivalensstudie visade att $AUC_{0-\infty}$ för 5 mg dispergerbara tabletter, administrerade som suspension i vatten, motsvarade 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter och $C_{\max}$ för 5 mg dispergerbara tabletten som suspension, var 64 % av 5 x 1 mg intakta everolimus tabletter.

Distribution

Blodplasmakvoten för everolimus, som är koncentrationsberoende inom intervallet 5-5 000 ng/ml, är 17-73 %. Ungefär 20 % av everolimuskoncentrationen i helblod återfinns i plasma hos cancerpatienter som givits Votubia 10 mg/dag. Plasmaproteinbindningen är cirka 74 % hos både friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var V_d 191 liter för skenbart centralt kompartment och 517 liter för skenbart perifert kompartment.

Prekliniska studier på råttor tyder på:

- ett snabbt upptag av everolimus i hjärnan följt av ett långsamt utflöde
- att radioaktiva metaboliter av [^3H] everolimus inte nämnvärt passerar blod-hjärnbarriären
- en dosberoende hjärnpenetration av everolimus, vilket överensstämmer med hypotesen om en mättnad av effluxpumpen som finns i hjärnans kapillära endotelceller
- att samtidig administrering av PgP-hämmaren ciklosporin ökar exponeringen av everolimus i hjärnbarken, vilket är förenligt med hämning av PgP på blod-hjärnbarriären.

Det finns inga kliniska data om distribution av everolimus till hjärnan hos människa. I prekliniska studier på råttor sågs distribution till hjärnan efter såväl intravenös som oral administrering.

Metabolism

Everolimus är ett substrat för CYP3A4 och PgP. Efter oral administrering är everolimus den huvudsakliga cirkulerande komponenten i blodet hos människa. Sex huvudmetaboliter av everolimus har upptäckts i blodet hos människa, inklusive tre monohydroxylerade metaboliter, två hydrolytiska ringöppnade produkter och ett fosfatidylkolinkonjugat av everolimus. Dessa metaboliter identifierades även hos djurslag som använts i toxicitetsstudier och visade cirka 100 gånger mindre aktivitet än everolimus självt. Följaktligen anses everolimus bidra till den största delen av den totala farmakologiska aktiviteten.

Eliminering

Genomsnittligt CL/F för everolimus efter 10 mg dagligen hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var 24,5 liter/timme. Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för everolimus är cirka 30 timmar.

Inga specifika utsöndringsstudier har genomförts på cancerpatienter, men data finns tillgängliga från studier på patienter som genomgått transplantation. Efter administrering av en engångsdos av radiomärkt everolimus i kombination med ciklosporin återfanns 80 % av radioaktiviteten i feces, medan 5 % utsöndrades i urinen. Modersubstansen upptäcktes inte i urinen eller feces.

Steady state-farmakokinetik

Efter administrering av everolimus hos patienter med solida tumörer i framskridet stadium var $\text{AUC}_{0-\tau}$ vid steady state dosproportionell inom området 5-10 mg dagligen. Steady state uppnåddes inom 2 veckor. $C_{\max}$ är dosproportionellt mellan 5 och 10 mg och $t_{\max}$ uppträder 1-2 timmar efter doseringen. Det fanns ett signifikant samband mellan $\text{AUC}_{0-\tau}$ och dalkoncentrationen före doseringen vid steady state.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Votubias säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik utvärderades i två studier med en oral engångsdos av Votubia tabletter till 8 respektive 34 vuxna patienter med nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

I den första studien var det genomsnittliga AUC för everolimus hos 8 patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) dubbelt så högt som det hos 8 patienter med normal leverfunktion.

I den andra studien på 34 patienter med olika grader av leverfunktionsnedsättning sågs en ökad exponering för everolimus (dvs $\text{AUC}_{0-\infty}$) på 1,6; 3,3 och 3,6 gånger hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttlig (Child-Pugh B) respektive svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Farmakokinetiska simuleringar för upprepad dosering stödjer dosrekommendationerna för patienter med nedsatt leverfunktion baserat på leverfunktionsstatus enligt Child-Pugh.

Baserat på resultaten från de två studierna rekommenderas dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

I en populationsfarmakokinetisk analys av 170 patienter med solida tumörer i framskridet stadium upptäcktes ingen signifikant påverkan från kreatininclearance (25-178 ml/minut) på CL/F hos everolimus. Nedsatt njurfunktion efter transplantation (kreatininclearance inom intervallet 11-107 ml/minut) påverkade inte farmakokinetiken för everolimus hos patienter som genomgått transplantation.

Pediatrisk population

Hos patienter med SEGA var $C_{\min}$ av everolimus ungefär dosproportionell inom dosintervallet 1,35 mg/m² till 14,4 mg/m².

Hos patienter med SEGA normaliserades det geometriska medelvärdet av $C_{\min}$ till mg/m² dos i åldrarna <10 år och 10-18 år och var 54 % respektive 40 % lägre jämfört med vuxna (>18 år), vilket tyder på ett högre clearance av everolimus hos yngre patienter. Begränsade data hos patienter <3 års ålder (n=13) tyder på att kroppsytarelaterat clearance är cirka två gånger högre hos patienter med liten kroppsyt (BSA på 0,556 m²) jämfört med vuxna. Hos patienter <3 års ålder antas därför steady state uppnås tidigare (se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer).

Everolimus farmakokinetik har inte studerats hos patienter yngre än 1 år. Det har emellertid rapporterats att CYP3A4-aktiviteten är lägre vid födseln och att den ökar under det första levnadsåret, vilket skulle kunna påverka clearance i denna patientgrupp.

En populationsfarmakokinetisk analys av 111 patienter med SEGA mellan 1,0 och 27,4 år (inklusive 18 patienter mellan 1 och 3 år med en kroppsyt, BSA, på 0,42 m² till 0,74 m²) visade att BSA-normaliserat clearance i allmänhet är högre hos yngre patienter. Populationsfarmakokinetiska modeller visar att en startdos på 7 mg/m² är nödvändig för att uppnå $C_{\min}$ inom intervallet 5 till 15 ng/ml hos patienter yngre än 3 år. Därför rekommenderas en högre startdos om 7 mg/m² för patienter mellan 1 och 3 år med SEGA (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall som fick Votubia dispergerbara tabletter sågs en tendens till lägre $C_{\min}$ -värden justerade för dos (som mg/m²) hos yngre patienter. Medianen för $C_{\min}$ -värdet justerat för dosen som mg/m² var lägre i de yngre åldersgrupperna, vilket tyder på att clearance av everolimus (justerat för kroppsytan, BSA) var högre hos yngre patienter.

Hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall undersöktes Votubia-koncentrationer hos 9 patienter i åldern mellan 1 och <2 år. Doser om 6 mg/m² (absoluta doser i intervallet 1-5 mg) administrerades och resulterade i minimala koncentrationer mellan 2 och 10 ng/ml (i median 5 ng/ml; totalt >50 mätningar). Inga data finns tillgängliga för patienter under 1 år med TSC-relaterade anfall.

Äldre

I en populationsfarmakokinetisk utvärdering av cancerpatienter sågs ingen signifikant påverkan från åldern (27-85 år) på oralt clearance av everolimus.

Etnisk tillhörighet

Oralt clearance (CL/F) är likartad hos japanska och kaukasiska cancerpatienter med likartad leverfunktion. Baserat på analysen av populationsfarmakokinetiken är oralt clearance (CL/F) i genomsnitt 20 % högre hos svarta patienter som genomgått transplantation.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

En villkorad logistisk regressionsanalys, baserad på huvudfasen i studie CRAD001M2304 hos patienter med TSC och refraktära epileptiska anfall, för beräkning av sannolikheten för behandlingssvar i förhållande till Time Normalized (TN)- $C_{\min}$ -värden stratifierade utifrån åldersgrupp,

indikerade att en 2-faldig ökning i $TN-C_{min}$ var associerat med en 2,172-faldig ökad sannolikhet (95 % CI: 1,339; 3,524) för behandlingssvar vid observerade $TN-C_{min}$ -värden inom intervallet 0,97 ng/ml-16,40 ng/ml. En signifikant faktor för behandlingssvar var anfallsfrekvens vid baseline (oddskvot 0,978 [95 % CI: 0,959; 0,998]). Detta resultat var förenligt med resultaten av en linjär regressionsanalys, som predikterade log-värden för absolut anfallsfrekvens under huvudfasens underhållsperiod, vilket indikerade att en 2-faldig ökning i $TN-C_{min}$ gav en statistiskt signifikant minskning på 28 % (CI: 12 %; 42 %) av den absoluta anfallsfrekvensen. Både anfallsfrekvens vid baseline och $TN-C_{min}$ var signifikanta faktorer ($\alpha=0,05$) för prediktering av den absoluta anfallsfrekvensen i den linjära regressionsanalysmodellen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den icke-kliniska säkerhetsprofilen för everolimus utvärderades hos möss, råttor, minigrisar, apor och kaniner. De huvudsakliga målorganen hos flera djurarter var han- och hondjurets reproduktionsorgan (tubulär degenerering av testiklar, minskat antal spermier i bitestiklarna och livmoderatrofi). Andra målorgan var lungor (ökat antal alveolära makrofager) hos råttor och möss, bukspottskörteln (degranulering och vakuolation av exokrina celler hos apor respektive minigrisar, och degenerering av öceller hos apor) samt ögon (linsgrumlingar i främre suturlinjen) endast hos råttor. Mindre njurförändringar sågs hos råttor (exacerbation av åldersrelaterat lipofuscin i tubulärt epitel, ökning av hydronefros) och mus (exacerbation av bakgrundslesioner). Det fanns inga tecken på njurtoxicitet hos apor eller minigrisar.

Bakgrundssjukdomar (kronisk myokardit hos råttor, coxsackie-virusinfektion i plasma och hjärta hos apa, coccidia-infestation i magtarmkanalen hos minigrisar, hudlesioner hos mus och apa) tycktes spontant förvärras av behandling med everolimus. Dessa fynd observerades i allmänhet vid systemiska exponeringsnivåer inom det terapeutiska exponeringsintervallet eller däröver, utom för fynden i råttor, vilka rapporterades vid nivåer lägre än terapeutisk exponering på grund av hög vävnadsdistribution.

I en fertilitetsstudie på hanråttor påverkades testikulär morfologi vid doser om 0,5 mg/kg och däröver. Spermimotiliteten, spermieantal och testosteronnivån i plasma var reducerade vid 5 mg/kg, vilket är inom det terapeutiska exponeringsintervallet och orsakade nedsättning av fertiliteten hos handjur. Det fanns bevis för att denna effekt var reversibel.

I reproduktionsstudier hos djur påverkades inte kvinnlig fertilitet. Emellertid resulterade orala doser av everolimus på $\geq 0,1$ mg/kg (ungefär 4 % av AUC_{0-24h} hos patienter som får dosen 10 mg dagligen) till honråttor i en ökning av pre-implantation loss.

Everolimus gick över i placenta och var toxiskt för fostret. Hos råttor orsakade everolimus embryo/foetotoxicitet vid systemisk exponering under den terapeutiska nivån. Detta manifesterades som mortalitet och minskad vikt hos fostret. Incidensen av skelettförändringar och missbildningar vid 0,3 och 0,9 mg/kg (t.ex. ofullständig tillslutning av bröstbenet) var förhöjd. I kanin noterades embryotoxicitet i form av ökat antal sena resorptioner.

I toxicitetsstudier på juvenila råttor observerades systemisk toxicitet i form av minskad kroppsviktökning, minskat födointag och förlängning av tiden till vissa utvecklingsmarkörer, med fullständig eller partiell återhämtning efter upphörd dosering. Med den råttspecifika linsgrumlingen (där unga djur föreföll vara känsligare) som eventuellt undantag, förefaller det inte finnas någon signifikant skillnad i känsligheten för biverkningar av everolimus mellan juvenila och vuxna djur. Toxicitetsstudier på juvenila apor visade inte någon relevant toxicitet.

Genotoxiska studier som innefattade relevanta genotoxiska markörer visade inga tecken på klastogen eller mutagen effekt. Tillförsel av everolimus i upp till 2 år indikerade inte någon onkogen potential hos mus och råttor upp till de högsta doserna motsvarande 4,3 respektive 0,2 gånger den uppskattade kliniska exponeringen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen (E321)
Magnesiumstearat
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Krospovidon typ A
Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Votubia 1 mg dispergerbar tablett

2 år.

Votubia 2 mg dispergerbar tablett

3 år.

Votubia 3 mg dispergerbar tablett

3 år.

Votubia 5 mg dispergerbar tablett

3 år.

Hållbarheten för den färdigberedda suspensionen är 30 minuter vid användning av en oral spruta eller 60 minuter vid användning av ett litet glas. Suspensionen måste administreras omedelbart efter beredning. Om den inte administreras inom 30 minuter efter beredning i en oral spruta eller 60 minuter efter beredning i ett litet glas, måste suspensionen kasseras och en ny suspension beredas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerat endosblister av aluminium/polyamid/aluminium/PVC innehållande 10 x 1 dispergerbara tabletter.

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter

Förpackningar innehållande 30 x 1 dispergerbara tabletter.

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter

Förpackningar innehållande 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbara tabletter.

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter

Förpackningar innehållande 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbara tabletter.

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter

Förpackningar innehållande 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbara tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Användarinstruktioner

Beredning i en oral spruta

Den ordinerade dosen av Votubia dispergerbara tabletter läggs i en 10 ml doseringsspruta graderad i 1 ml-steg. En dos om högst 10 mg eller högst 5 Votubia dispergerbara tabletter får läggas i sprutan. Om en högre dos eller fler tabletter behövs, måste ytterligare en spruta beredas. De dispergerbara tabletterna får inte delas eller krossas. Ungefär 5 ml vatten och 4 ml luft ska dras in i sprutan. Den fyllda sprutan placeras i en behållare (med spetsen pekande uppåt) i 3 minuter tills Votubia dispergerbara tabletter är i suspension. Sprutan vänds varsamt 5 gånger precis före administrering. Efter administrering av suspensionen ska cirka 5 ml vatten och 4 ml luft dras in i samma spruta, som sedan snurras runt för att samla upp eventuellt kvarvarande partiklar. Hela innehållet i sprutan ska administreras.

Beredning i ett litet glas

Den ordinerade dosen av Votubia dispergerbara tabletter läggs i ett litet glas (maximal storlek 100 ml) innehållande cirka 25 ml vatten. En dos om högst 10 mg eller högst 5 Votubia dispergerbara tabletter får läggas i glaset. Om en högre dos eller fler tabletter behövs, måste ytterligare ett glas beredas. De dispergerbara tabletterna får inte delas eller krossas. Det tar tre minuter för suspensionen att bildas. Innehållet ska varsamt röras om med en sked precis före administrering. Efter administrering av suspensionen ska cirka 25 ml vatten tillsättas med omrörning med samma sked för att samla upp eventuellt kvarvarande partiklar. Hela innehållet i glaset ska administreras.

En illustrerad användaranvisning tillhandahålls i slutet av bipacksedeln under "Bruksanvisning".

Viktig information till vårdgivare

Absorptionsgraden av everolimus via utvärtes exponering är inte känd. Därför rekommenderas vårdgivare att undvika direktkontakt med suspensionen. Händerna ska tvättas noga före och efter beredning av suspensionen.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter

EU/1/11/710/014-015

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 september 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Votubia 2,5 mg tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 2,5 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Votubia 2,5 mg tabl.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Votubia 2,5 mg tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Votubia 5 mg tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 5 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

30 x 1 tabletter
100 x 1 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Votubia 5 mg tabl.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Votubia 5 mg tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Votubia 10 mg tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 10 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Votubia 10 mg tabl.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Votubia 10 mg tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dispergerbar tablett innehåller 1 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett

30 x 1 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Tabletterna ska lösas upp i vatten före administrering.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/710/016

30 x 1 dispergerbara tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter, förkortad form [disp. tabl.] accepteras, om det krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dispergerbar tablett innehåller 2 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tabletterna ska lösas upp i vatten före administrering.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter, förkortad form [disp. tabl.] accepteras, om det krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dispergerbar tablett innehåller 3 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett

30 x 1 dispergerbara tabletter
100 x 1 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tabletterna ska lösas upp i vatten före administrering.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter, förkortad form [disp. tabl.] accepteras, om det krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dispergerbar tablett innehåller 5 mg everolimus.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett

30 x 1 dispergerbara tabletter
100 x 1 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Tabletterna ska lösas upp i vatten före administrering.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter, förkortad form [disp. tabl.] accepteras, om det krävs av tekniska skäl

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter
everolimus

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Votubia 2,5 mg tabletter

Votubia 5 mg tabletter

Votubia 10 mg tabletter

everolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad **Votubia** är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar **Votubia**
3. Hur du tar **Votubia**
4. Eventuella biverkningar
5. Hur **Votubia** ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad **Votubia är och vad det används för**

Votubia är ett läkemedel mot tumörer som kan hindra tillväxten av vissa celler i kroppen. Det innehåller den aktiva substansen everolimus och kan minska storleken på njurtumörer, som kallas renalt angiomyolipom, och en typ av hjärntumör, som kallas subependymalt jättecellsastrocytom (SEGA). Dessa tumörer orsakas av en genetisk rubbning som kallas tuberös skleroskomplexet (TSC).

Votubia tabletter används för att behandla:

- Angiomyolipom i njurarna i samband med TSC hos vuxna som inte omgående kräver kirurgi.
- SEGA i samband med TSC hos vuxna och barn när kirurgi inte är lämpligt.

2. Vad du behöver veta innan du tar **Votubia**

Om du behandlas för TSC med angiomyolipom i njurarna, kommer **Votubia** endast förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med TSC.

Om du behandlas för SEGA med TSC, kommer **Votubia** endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med SEGA och som genom blodprov kan mäta mängden **Votubia** i blodet.

Följ läkarens instruktioner noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i denna bipacksedel. Om du har några frågor om **Votubia** eller varför du har fått det förskrivet, fråga din läkare.

Ta inte **Votubia**

- **om du är allergisk** mot everolimus eller besläktade substanser, som t.ex. sirolimus eller temsirolimus, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du har haft allergiska reaktioner förut, fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Votubia:

- om du har problem med levern eller om du någonsin har haft någon sjukdom som kan ha påverkat din lever. I så fall kan läkaren behöva ordinera en annan dos av Votubia eller avbryta behandlingen, antingen för en kortare period eller permanent.
- om du har diabetes (högt blodsockervärde). Votubia kan öka blodsockernivåerna och försämra diabetes mellitus. Detta kan resultera i behov av insulin och/eller oralt diabetesläkemedel. Informera din läkare om du upplever någon onormal törst eller att du behöver kissa oftare.
- om du behöver vaccinera dig under tiden som du får behandling med Votubia, eftersom vaccinationen då kan vara mindre effektiv. För barn med SEGA är det viktigt att diskutera barnvaccinationsprogrammet med läkaren innan behandling med Votubia påbörjas.
- om du har högt kolesterolvärde, eftersom Votubia kan höja kolesterolvärdet och/eller andra blodfetter.
- om du nyligen har genomgått en större operation eller om du fortfarande har ett oläkt sår efter operation. Votubia kan öka risken för problem med sår läkning.
- om du har en infektion, eftersom det kan vara nödvändigt att behandla infektionen innan du påbörjar behandlingen med Votubia.
- om du tidigare haft hepatit B, eftersom infektionen kan uppträda igen vid behandling med Votubia (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).
- om du har fått eller ska få strålbehandling.

Votubia kan också:

- orsaka munsår
- försvaga ditt immunsystem. Det finns därför risk för att du får en infektion under tiden du tar Votubia. Om du får feber eller andra tecken på en infektion, rådgrör med din läkare. Vissa infektioner kan vara svåra och kan leda till dödsfall hos vuxna och barn.
- påverka njurfunktionen. Därför kommer läkaren kontrollera din njurfunktion medan du tar Votubia.
- orsaka andfåddhet, hosta och feber (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).
- orsaka komplikationer av strålbehandling. Kraftiga komplikationer av strålbehandling (som andnöd, illamående, diarré, hudutslag och ömhet i munnen, tandköttet och halsen), inklusive dödsfall, har observerats hos en del patienter som tagit everolimus samtidigt eller kort efter att de fått strålbehandling. Så kallad strålningsinducerad hudreaktion (innefattande rodnad i huden eller lunginflammation vid platsen för tidigare strålbehandling) har dessutom rapporterats hos patienter som fått strålbehandling tidigare.
Tala om för läkare om du har planerat att få strålbehandling inom en snar framtid eller om du har fått strålbehandling förut.

Kontakta din läkare omedelbart om du upplever dessa symtom.

Blodprov kommer att tas före och regelbundet under behandlingen. Med hjälp av dessa kan man kontrollera antalet blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) i kroppen och se om Votubia har någon oönskad effekt på dessa celler. Blodprover tas också för att kontrollera din njurfunktion (kreatininvärdet, blodurea eller protein i urin), leverfunktion (transaminasvärden) och dina blodsocker- och blodlipidvärden. Detta på grund av att även dessa kan påverkas av Votubia.

Om du får Votubia för behandling av SEGA vid TSC är också regelbundna blodprover nödvändiga för att mäta hur mycket Votubia som finns i blodet, eftersom detta hjälper läkaren att bestämma hur mycket Votubia du behöver ta.

Barn och ungdomar

Votubia kan användas hos barn och ungdomar vid SEGA i samband med TSC.

Votubia ska inte användas hos barn och ungdomar vid TSC och angiomyolipom i njuren utan SEGA, eftersom det inte har studerats i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Votubia

Votubia kan påverka sättet som vissa andra läkemedel verkar på. Om du tar andra läkemedel på samma gång som Votubia kan läkaren behöva ändra dosen av Votubia eller av de andra läkemedlen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande kan öka risken för biverkningar med Votubia:

- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol eller flukonazol och andra läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin – antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner
- ritonavir eller andra läkemedel som används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- verapamil eller diltiazem, används för att behandla hjärtåkommor eller högt blodtryck
- dronedaron, ett läkemedel som reglerar hjärtrytmen
- ciklosporin, ett läkemedel som används för att hindra kroppen från att avstöta transplanterade organ
- imatinib, ett läkemedel som hämmar tillväxten av tumörceller
- ACE-hämmare (t.ex. ramipril), som används mot högt blodtryck och andra hjärt-kärlsjukdomar
- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska anfall)

Följande kan minska effekten av Votubia:

- rifampicin – används för att behandla tuberkulos (tbc)
- efavirenz eller nevirapin, som används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett örtmedel som används för att behandla depression och andra tillstånd
- dexametason, en kortikosteroid som används för att behandla flera slags tillstånd, däribland inflammationer och immunsjukdomar
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital och andra antiepileptika – används för att stoppa krampanfall.

Alla läkemedel som anges ovan ska undvikas under behandling med Votubia. Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren eventuellt ställa om dig på ett annat läkemedel eller ändra dosen av Votubia.

Om du tar något läkemedel mot epilepsi, kan en förändring av dosen av det läkemedlet (höjning eller sänkning) göra det nödvändigt att ändra dosen av Votubia. Din läkare avgör detta. Om dosen av ditt epilepsiläkemedel ändras, informera din läkare.

Votubia med mat och dryck

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice under tiden som du behandlas med Votubia. De kan öka mängden Votubia i blodet till en eventuellt skadlig nivå.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Votubia kan ha skadlig effekt på foster och rekommenderas inte under graviditet. Tala om för läkaren om du är gravid eller om du tror att du kan vara gravid.

Kvinnor som skulle kunna bli gravida måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Om du trots dessa åtgärder tror att du kan ha blivit gravid, rådfråga läkaren **innan** du tar något mer Votubia.

Amning

Votubia kan ha skadlig effekt på barn som ammas. Du ska inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter sista dosen av Votubia. Tala om för läkaren om du ammar.

Fertilitet

Votubia kan påverka fertiliteten hos kvinnor och män. Tala med din läkare ifall du vill ha barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig ovanligt trött (trötthet är en vanlig biverkan), var då särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

Votubia innehåller laktos

Votubia innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Votubia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Votubia finns som tabletter och dispergerbara tabletter. Ta alltid antingen tabletterna eller de dispergerbara tabletterna och aldrig en kombination av båda. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vilken dos av Votubia du ska ta

Om du får Votubia för behandling av TSC med angiomyolipoma i njurarna är vanlig dos 10 mg en gång dagligen.

En högre eller lägre dos kan ordineras av din läkare utifrån individuellt behov, t.ex. om du har leverproblem eller om du tar vissa andra läkemedel utöver Votubia.

Om du får Votubia för behandling av TSC med SEGA, kommer din läkare bestämma vilken dos av Votubia du behöver utifrån:

- din ålder
- din kroppsstorlek
- leverfunktion
- vilka andra läkemedel du tar.

Under behandling med Votubia kommer blodprov tas för att mäta mängden Votubia i blodet så att dosen anpassas speciellt för dig.

Om du upplever särskilda biverkningar (se avsnitt 4) när du tar Votubia kan läkaren eventuellt sänka din dos eller avbryta behandlingen, antingen under en kort tid eller permanent

Hur du tar detta läkemedel

- Ta Votubia tabletter en gång om dagen.
- Ta dem vid samma tidpunkt varje dag.
- Du kan antingen ta dem med mat och dryck eller utan mat och dryck, men du ska ta dem på samma sätt varje dag.

Svälj tabletterna hela med ett glas vatten. Tugga eller krossa inte tabletterna. Om du tar Votubia tabletter för behandling av TSC med SEGA och du inte kan svälja tabletterna, kan du lösa upp dem i ett glas vatten genom omrörning.

- Lägg så många tabletter som du ska ta i ett glas vatten (ca 30 ml).
- Rör om innehållet i glaset varsamt tills tabletten/tabletterna faller sönder (cirka 7 minuter) och drick hela innehållet omedelbart.
- Fyll återigen glaset med samma mängd vatten (ca 30 ml), rör om kvarvarande innehåll varsamt och drick hela mängden för att vara säker på att du får i dig hela dosen Votubia tabletter.
- Om det behövs, drick mer vatten för att skölja ner eventuella rester som kan finnas kvar i munnen.

Viktig information till vårdgivare

Vårdgivare ska undvika direktkontakt med suspensionen av Votubia tabletter. Tvätta händerna noga före och efter beredning av suspensionen.

Om du har tagit för stor mängd av Votubia

- Om du har tagit för mycket Votubia, eller om någon annan av misstag tar dina tabletter, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus. Brådskande medicinsk behandling kan bli nödvändig.
- Ta med tablettförpackningen och denna bipacksedel, så att läkaren vet vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Votubia

Om du missar en dos, ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Votubia

Sluta inte att ta Votubia tabletter, såvida inte läkaren säger till dig det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA att ta Votubia och sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn upplever något av följande tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (tecken på angioödem)
- kraftig hudklåda med röda eller upphöjda utslag.

Allvarliga biverkningar av Votubia kan vara:

Mycket vanliga biverkningar *(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)*

- feber, hosta, andningssvårigheter, väsande andning (tecken på lunginflammation pga. infektion - pneumoni).

Vanliga biverkningar *(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)*

- svullnad, tyngd- eller spänningskänsla, smärta, begränsad rörlighet av kroppsdelar (detta kan inträffa var som helst i kroppen och är ett möjligt tecken på en onormal ansamling av vätska i mjuk vävnad på grund av en blockering i det lymfatiska systemet, så kallat lymfödem)
- utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (tecken på allvarlig allergisk reaktion - överkänslighetsreaktion)
- feber, hosta, andningssvårigheter, väsande andning (tecken på lunginflammation - pneumonit).

Mindre vanliga biverkningar *(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)*

- utslag med små vätskefyllda blåsor på rodnad hud (tecken på virussjukdom som eventuellt kan vara svår - bältros)
- feber, frossa, snabb andning och hjärtfrekvens, hudutslag och eventuell förvirring och desorientering (tecken på allvarlig infektion - sepsis).

Om du får någon av dessa biverkningar, tala med din läkare omedelbart eftersom de kan få livshotande konsekvenser.

Andra eventuella biverkningar av Votubia kan vara:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- övre luftvägsinfektion
- halsont och rinnsnuva
- huvudvärk, tryck över ögon, näsa och kinder (tecken på bihåleinflammation)
- urinvägsinfektion
- höga blodfetter (hyperkolesterolemi)
- minskad aptit
- huvudvärk
- hosta
- munsår
- diarré
- kräkning
- akne
- hudutslag
- trötthetskänsla
- feber
- menstruationsstörningar såsom utebliven mens (amenorré) eller oregelbunden mens
- halsont (faryngit)
- huvudvärk, yrsel – tecken på högt blodtryck.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- öroninflammation
- svullet och blödande tandkött eller tecken på inflammerat tandkött
- hudinflammation
- höga blodfetter och triglycerider
- låga fosfatvärden i blodet
- högt blodsocker
- trötthet, andfåddhet, blek hud (tecken på låga nivåer av röda blodkroppar - anemi)
- feber, halsont, munsår på grund av infektioner (tecken på låga nivåer av vita blodkroppar - leukopeni, lymfopeni, neutropeni)
- blödningar eller blåmärken som uppstår utan anledning (tecken på låga nivåer av blodplättar- trombocytopeni)
- munsmärta
- näsblod
- magbesvär t. ex. illamående
- buksmärta
- svår smärta, som kan vara skarp, i underlivet och bäckenbotten tillsammans med oregelbunden mens (cystor på äggstockarna)
- ökad mängd gaser i tarmarna, väderspänning
- förstoppning
- buksmärta, illamående, kräkning, diarré, svullen och uppblåst buk (tecken på inflammation av magsäckens slemhinna - gastrit eller viral gastroenterit)
- torr hud, klåda
- inflammation i huden som kännetecknas av rodnad, klåda och vätskefyllda cystor som fjällar, är skorviga eller hårda (dermatit acneiform)
- håravfall
- protein i urinen
- menstruationsstörningar såsom stora blödningar eller vaginal blödning
- sömnsvärigheter
- irritabilitet
- aggressivitet
- höga blodvärden av laktatdehydrogenas, ett enzym som ger information om tillståndet i vissa organ

- förhöjda nivåer av det hormon som utlöser ägglossning (luteiniserande hormon)
- viktminskning.

Mindre vanliga biverkningar (*kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer*)

- muskelkramper, feber, mörkfärgad urin, vilket kan vara symtom på muskelpåverkan (rabdomyolys)
- slemmig hosta, bröstsmärta, feber (tecken på inflammation i luftvägarna - viral bronkit)
- smakförändringar
- menstruationsstörningar såsom försenad menstruation
- förhöjda nivåer av kvinnliga könshormoner (follikelstimulerande hormon).

Har rapporterats (*förekommer hos ett okänt antal användare*)

- reaktion vid området för tidigare strålbehandling t.ex. rodnad i huden eller lunginflammation (så kallad strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome))
- försämring av biverkningar från strålbehandling

Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta läkare och/eller apotekspersonal. De flesta biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet om behandlingen avbryts i ett par dagar.

Följande biverkningar har rapporterats för patienter som använt everolimus för andra tillstånd än TSC:

- Njurproblem: förändrad frekvens eller frånvaro av urinering kan vara tecken på njursvikt och har observerats hos vissa patienter som behandlats med everolimus. Andra symtom kan vara förändrade njurfunktionstester (förhöjt kreatinin).
- Symtom på hjärtsvikt, t.ex. andnöd, andningssvårigheter i liggande ställning, svullnader i fötter eller ben.
- Blockering eller förträngning av ett blodkärl (ven) i benet (djup ventrombos) - symtom på detta kan vara svullnad och/eller smärta i ett av benen, oftast i vaden, samt rodnad eller värmekänsla i det drabbade området.
- Problem med sårhäkning.
- Högt blodsocker.

Återuppträdande (reaktivering) av hepatit B har observerats hos ett antal patienter som fått everolimus. Berätta för din läkare om du upplever några symtom på hepatit B under behandlingen med everolimus. Exempel på tidiga symtom är feber, hudutslag, ledvärk och inflammation. Andra symtom kan vara trötthet, minskad aptit, illamående, gulsot (gulfärgad hud) och smärta i bukens övre, högra sida. Blek avföring eller mörk urin kan också vara tecken på hepatit.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Votubia ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25°C.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
- Öppna blistret precis före användning av Votubia tabletter.
- Använd inte läkemedlet om du ser att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är everolimus.
En tablett Votubia om 2,5 mg innehåller 2,5 mg everolimus.
En tablett Votubia om 5 mg innehåller 5 mg everolimus.
En tablett Votubia om 10 mg innehåller 10 mg everolimus.
- Övriga innehållsämnen är butylhydroxitoluen (E321), magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, krospovidon typ A och vattenfri laktos (se avsnitt 2 "Votubia innehåller laktos").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Votubia 2,5 mg tabletter är vita till gulaktiga, avlånga tabletter. De är präglade med "LCL" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 5 mg tabletter är vita till gulaktiga, avlånga tabletter. De är präglade med "5" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 10 mg tabletter är vita till gulaktiga, avlånga tabletter. De är präglade med "UHE" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 2,5 mg tabletter finns i förpackningar innehållande 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforerat endosblister om 10 x 1 styck.

Votubia 5 mg tabletter finns i förpackningar innehållande 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforerat endosblister om 10 x 1 styck.

Votubia 10 mg tabletter finns i förpackningar innehållande 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 tabletter i perforerat endosblister om 10 x 1 styck. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till användaren

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter

everolimus

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad **Votubia** är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar **Votubia**
3. Hur du tar **Votubia**
4. Eventuella biverkningar
5. Hur **Votubia** ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad **Votubia är och vad det används för**

Votubia dispergerbara tabletter innehåller den aktiva substansen everolimus. **Votubia** används för att behandla barn från 2 års ålder och vuxna med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering (epilepsi) i samband med en genetisk sjukdom som kallas tuberös skleroskomplexet (TSC) och när andra läkemedel mot epilepsi inte fungerar tillräckligt. Partiella anfall startar från ena sidan av hjärnan, men kan sprida sig och sträcka sig över större områden på båda sidor av hjärnan (s.k. "sekundär generalisering"). **Votubia** dispergerbara tabletter ges tillsammans med andra läkemedel mot epilepsi.

Votubia är också ett läkemedel mot tumörer som kan hindra tillväxten av vissa celler i kroppen. Det kan minska storleken på en typ av hjärntumör, som kallas subependymalt jättecellsastrocytom (SEGA) och som också orsakas av TSC.

Votubia dispergerbara tabletter används för att behandla SEGA i samband med TSC hos vuxna och barn när kirurgi inte är lämpligt.

2. Vad du behöver veta innan du tar **Votubia**

Votubia förskrivs enbart av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med SEGA eller krampanfall och som genom blodprov kan mäta mängden **Votubia** i blodet.

Följ läkarens instruktioner noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i denna bipacksedel. Om du har några frågor om **Votubia** eller varför du har fått det förskrivet, fråga din läkare.

Ta inte **Votubia**

- **om du är allergisk** mot everolimus eller besläktade substanser, som t.ex. sirolimus eller temsirolimus, eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6.).

Om du har haft allergiska reaktioner förut, fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Votubia:

- om du har problem med levern eller om du någonsin har haft någon sjukdom som kan ha påverkat din lever. I så fall kan läkaren behöva ordinera en annan dos av Votubia eller avbryta behandlingen, antingen för en kortare period eller permanent.
- om du har diabetes (högt blodsockervärde). Votubia kan öka blodsockernivåerna och försämra diabetes mellitus. Detta kan resultera i behov av insulin och/eller oralt diabetesläkemedel. Informera din läkare om du upplever någon onormal törst eller att du behöver kissa oftare.
- om du behöver vaccinera dig under tiden som du får behandling med Votubia, eftersom vaccinationen då kan vara mindre effektiv. För barn med SEGA eller krampanfall är det viktigt att diskutera barnvaccinationsprogrammet med läkaren innan behandling med Votubia påbörjas.
- om du har högt kolesterolvärde, eftersom Votubia kan höja kolesterolvärdet och/eller andra blodfetter.
- om du nyligen har genomgått en större operation eller om du fortfarande har ett oläkt sår efter operation. Votubia kan öka risken för problem med sårläggning.
- om du har en infektion, eftersom det kan vara nödvändigt att behandla infektionen innan du påbörjar behandlingen med Votubia.
- om du tidigare haft hepatit B, eftersom infektionen kan uppträda igen vid behandling med Votubia (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).
- om du har fått eller ska få strålbehandling.

Votubia kan också:

- orsaka munsår
- försvaga ditt immunsystem. Det finns därför risk för att du får en infektion under tiden du tar Votubia. Om du får feber eller andra tecken på en infektion, rådgör med din läkare. Vissa infektioner kan vara svåra och kan leda till dödsfall hos vuxna och barn.
- påverka njurfunktionen. Därför kommer läkaren kontrollera din njurfunktion medan du tar Votubia.
- orsaka andfåddhet, hosta och feber (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar).
- orsaka komplikationer av strålbehandling. Kraftiga komplikationer av strålbehandling (som andnöd, illamående, diarré, hudutslag och ömhet i munnen, tandköttet och halsen), inklusive dödsfall, har observerats hos en del patienter som tagit everolimus samtidigt eller kort efter att de fått strålbehandling. Så kallad strålningsinducerad hudreaktion (innefattande rodnad i huden eller lunginflammation vid platsen för tidigare strålbehandling) har dessutom rapporterats hos patienter som fått strålbehandling tidigare.
Tala om för läkare om du har planerat att få strålbehandling inom en snar framtid eller om du har fått strålbehandling förut.

Kontakta din läkare omedelbart om du upplever dessa symtom.

Blodprov kommer att tas före och regelbundet under behandlingen. Med hjälp av dessa kan man kontrollera antalet blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) i kroppen och se om Votubia har någon oönskad effekt på dessa celler. Blodprover tas också för att kontrollera din njurfunktion (kreatininvärdet, blodurea eller protein i urin), leverfunktion (transaminasvärden) och dina blodsocker- och blodlipidvärden. Detta på grund av att även dessa kan påverkas av Votubia.

Regelbundna blodprover är också nödvändiga för att mäta hur mycket Votubia som finns i blodet, eftersom detta hjälper läkaren att bestämma hur mycket Votubia du behöver ta.

Barn och ungdomar

Votubia kan användas hos barn och ungdomar med SEGA i samband med TSC.

Votubia ska inte användas hos barn under 2 år med TSC och krampanfall.

Andra läkemedel och Votubia

Votubia kan påverka sättet som vissa andra läkemedel verkar på. Om du tar andra läkemedel på samma gång som Votubia kan läkaren behöva ändra dosen av Votubia eller av de andra läkemedlen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande kan öka risken för biverkningar med Votubia:

- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol eller flukonazol och andra läkemedel som används för att behandla svampinfektioner
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin – antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner
- ritonavir eller andra läkemedel som används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- verapamil eller diltiazem, används för att behandla hjärtåkommor eller högt blodtryck
- dronedaron, ett läkemedel som reglerar hjärtrytmen
- ciklosporin, ett läkemedel som används för att hindra kroppen från att avstöta transplanterade organ
- imatinib, ett läkemedel som hämmar tillväxten av tumörceller
- ACE-hämmare (t.ex. ramipril), som används mot högt blodtryck och andra hjärt-kärlsjukdomar
- cannabidiol (används bland annat för behandling av epileptiska krampanfall)

Följande kan minska effekten av Votubia:

- rifampicin – används för att behandla tuberkulos (tbc)
- efavirenz eller nevirapin, som används för att behandla HIV-infektion/AIDS
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett örtmedel som används för att behandla depression och andra tillstånd
- dexametason, en kortikosteroid som används för att behandla flera slags tillstånd, däribland inflammationer och immunsjukdomar
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital och andra antiepileptika – används för att stoppa krampanfall.

Alla läkemedel som anges ovan ska undvikas under behandling med Votubia. Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren eventuellt ställa om dig på ett annat läkemedel eller ändra dosen av Votubia.

Om du tar något läkemedel mot epilepsi, kan en förändring av dosen av det läkemedlet (höjning eller sänkning) göra det nödvändigt att ändra dosen av Votubia. Din läkare avgör detta. Om dosen av ditt epilepsiläkemedel ändras, informera din läkare.

Informera din läkare innan du tar Votubia om du följer en viss kost för att minska antalet krampanfall.

Votubia med mat och dryck

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice under tiden som du behandlas med Votubia. De kan öka mängden Votubia i blodet till en eventuellt skadlig nivå.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Votubia kan ha skadlig effekt på foster och rekommenderas inte under graviditet. Tala om för läkaren om du är gravid eller om du tror att du kan vara gravid.

Kvinnor som skulle kunna bli gravida måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 8 veckor efter avslutad behandling. Om du trots dessa åtgärder tror att du kan ha blivit gravid, rådfråga läkaren **innan** du tar något mer Votubia.

Amning

Votubia kan ha skadlig effekt på barn som ammas. Du ska inte amma under behandlingen och upp till 2 veckor efter sista dosen av Votubia. Tala om för läkaren om du ammar.

Fertilitet

Votubia kan påverka fertiliteten hos kvinnor och män. Tala med din läkare ifall du vill ha barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig ovanligt trött (trötthet är en vanlig biverkan), var då särskilt försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

Votubia innehåller laktos

Votubia innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Votubia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Votubia finns som tabletter och dispergerbara tabletter. Ta alltid antingen tabletterna eller de dispergerbara tabletterna och aldrig en kombination av båda. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vilken dos av Votubia du ska ta

Din läkare kommer bestämma vilken dos av Votubia du behöver utifrån:

- din ålder
- din kroppsstorlek
- leverfunktion
- vilka andra läkemedel du tar.

Under behandling med Votubia kommer blodprov tas för att mäta mängden Votubia i blodet så att dosen anpassas speciellt för dig.

Om du upplever särskilda biverkningar (se avsnitt 4) när du tar Votubia kan läkaren eventuellt sänka din dos eller avbryta behandlingen, antingen under en kort tid eller permanent

Hur du tar detta läkemedel

- Ta Votubia dispergerbara tabletter en gång om dagen.
- Ta dem vid samma tidpunkt varje dag.
- Du kan antingen ta dem med mat och dryck eller utan mat och dryck, men du ska ta dem på samma sätt varje dag.

Ta endast Votubia dispergerbara tabletter som en oral suspension

Tugga eller krossa inte de dispergerbara tabletterna. Svälj dem inte hela. Du måste blanda de dispergerbara tabletterna med vatten så att en grumlig vätska bildas (en så kallad oral suspension).

Hur du bereder och tar den orala suspensionen

Bered den orala suspensionen genom att blanda de dispergerbara tabletterna med vatten, antingen i en oral spruta eller i ett litet glas. Efter beredning måste du omgående dricka upp suspensionen. Om den inte tas inom 30 minuter när en oral spruta används eller inom 60 minuter när ett litet glas används, kasta suspensionen och bered en ny. Läs de detaljerade instruktionerna i slutet av denna bipacksedel om hur man gör. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Viktig information till vårdgivare

Vårdgivare ska undvika direktkontakt med suspensionen av Votubia tabletter. Tvätta händerna noga före och efter beredning av suspensionen.

Om du har tagit för stor mängd av Votubia

- Om du har tagit för mycket Votubia, eller om någon annan av misstag tar dina dispergerbara tabletter, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus. Brådskande medicinsk behandling kan bli nödvändig.
- Ta med tablettförpackningen och denna bipacksedel, så att läkaren vet vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Votubia

Om du missar en dos, ta nästa dos som planerat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dispergerbar tablett.

Om du slutar att ta Votubia

Sluta inte att ta Votubia dispergerbara tabletter, såvida inte läkaren säger till dig det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA att ta Votubia och sök omedelbart medicinsk hjälp om du eller ditt barn upplever något av följande tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg (tecken på angioödem)
- kraftig hudklåda med röda eller upphöjda utslag.

Allvarliga biverkningar av Votubia kan vara:**Mycket vanliga biverkningar** *(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)*

- feber, hosta, andningssvårigheter, väsande andning (tecken på lunginflammation pga. infektion - pneumoni).

Vanliga biverkningar *(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)*

- svullnad, tyngd- eller spänningskänsla, smärta, begränsad rörlighet av kroppsdelar (detta kan inträffa var som helst i kroppen och är ett möjligt tecken på en onormal ansamling av vätska i mjuk vävnad på grund av en blockering i det lymfatiska systemet, så kallat lymfödem)
- utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (tecken på allvarlig allergisk reaktion - överkänslighetsreaktion)
- feber, hosta, andningssvårigheter, väsande andning (tecken på lunginflammation - pneumonit).

Mindre vanliga biverkningar *(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)*

- utslag med små vätskefyllda blåsor på rodnad hud (tecken på virussjukdom som eventuellt kan vara svår - bältros)
- feber, frossa, snabb andning och hjärtfrekvens, hudutslag och eventuell förvirring och desorientering (tecken på allvarlig infektion - sepsis).

Om du får någon av dessa biverkningar, tala med din läkare omedelbart eftersom de kan få livshotande konsekvenser.

Andra eventuella biverkningar av Votubia kan vara:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- övre luftvägsinfektion
- halsont och rinnsnuva
- huvudvärk, tryck över ögon, näsa och kinder (tecken på bihåleinflammation)
- urinvägsinfektion
- höga blodfetter (hyperkolesterolemi)
- minskad aptit
- huvudvärk
- hosta
- munsår
- diarré
- kräkning
- akne
- hudutslag
- trötthetskänsla
- feber
- menstruationsstörningar såsom utebliven mens (amenorré) eller oregelbunden mens
- halsont (faryngit)
- huvudvärk, yrsel - tecken på högt blodtryck.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- öroninflammation
- svullet och blödande tandkött eller tecken på inflammerat tandkött
- hudinflammation
- höga blodfetter och triglycerider
- låga fosfatvärden i blodet
- högt blodsocker
- trötthet, andfåddhet, blek hud (tecken på låga nivåer av röda blodkroppar - anemi)
- feber, halsont, munsår på grund av infektioner (tecken på låga nivåer av vita blodkroppar - leukopeni, lymfopeni, neutropeni)
- blödningar eller blåmärken som uppstår utan anledning (tecken på låga nivåer av blodplättar - trombocytopeni)
- munsmärta
- näsblod
- magbesvär t. ex. illamående
- buksmärta
- svår smärta, som kan vara skarp, i underlivet och bäckenbotten tillsammans med oregelbunden mens (cystor på äggstockarna)
- ökad mängd gaser i tarmarna, väderspänning
- förstoppning
- buksmärta, illamående, kräkning, diarré, svullen och uppblåst buk (tecken på inflammation av magsäckens slemhinna - gastrit eller viral gastroenterit)
- torr hud, klåda
- inflammation i huden som kännetecknas av rodnad, klåda och vätskefyllda cystor som fjällar, är skorviga eller hårda (dermatit acneiform)
- håravfall
- protein i urinen
- menstruationsstörningar såsom stora blödningar eller vaginal blödning
- sömnsvärigheter
- irritabilitet
- aggressivitet
- höga blodvärden av laktatdehydrogenas, ett enzym som ger information om tillståndet i vissa organ

- förhöjda nivåer av det hormon som utlöser ägglossning (luteiniserande hormon)
- viktminskning.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- muskelkramper, feber, mörkfärgad urin, vilket kan vara symtom på muskelpåverkan (rabdomyolys)
- slemmig hosta, bröstsmärta, feber (tecken på inflammation i luftvägarna - viral bronkit)
- smakförändringar
- menstruationsstörningar såsom försenad menstruation
- förhöjda nivåer av kvinnliga könshormoner (follikelstimulerande hormon).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- reaktion vid området för tidigare strålbehandling t.ex. rodnad i huden eller lunginflammation (så kallad strålningsinducerad hudreaktion (radiation recall syndrome))
- försämring av biverkningar från strålbehandling

Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta läkare och/eller apotekspersonal. De flesta biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet om behandlingen avbryts i ett par dagar.

Följande biverkningar har rapporterats för patienter som använt everolimus för andra tillstånd än TSC:

- Njurproblem: förändrad frekvens eller frånvaro av urinering kan vara tecken på njursvikt och har observerats hos vissa patienter som behandlats med everolimus. Andra symtom kan vara förändrade njurfunktionstester (förhöjt kreatinin).
- Symtom på hjärtsvikt, t.ex. andnöd, andningssvårigheter i liggande ställning, svullnader i fötter eller ben.
- Blockering eller förträngning av ett blodkärl (ven) i benet (djup ventrombos) - symtom på detta kan vara svullnad och/eller smärta i ett av benen, oftast i vaden, samt rodnad eller värmekänsla i det drabbade området.
- Problem med sår läkning.
- Högt blodsocker.

Återuppträdande (reaktivering) av hepatit B har observerats hos ett antal patienter som fått everolimus. Berätta för din läkare om du upplever några symtom på hepatit B under behandlingen med everolimus. Exempel på tidiga symtom är feber, hudutslag, ledvärk och inflammation. Andra symtom kan vara trötthet, minskad aptit, illamående, gulsot (guldfärgad hud) och smärta i bukens övre, högra sida. Blek avföring eller mörk urin kan också vara tecken på hepatit.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Votubia ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda temperaturanvisningar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
- Öppna blistret precis före användning av Votubia dispergerbara tabletter.
- Hållbarheten för suspensionen är 60 minuter. Suspensionen måste tas direkt efter beredning. Om den inte används inom 60 minuter måste den kastas och en ny suspension beredas.
- Använd inte läkemedlet om du ser att förpackningen är skadad eller förefaller ha öppnats tidigare.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är everolimus.
En dispergerbar tablett Votubia om 1 mg innehåller 1 mg everolimus.
En dispergerbar tablett Votubia om 2 mg innehåller 2 mg everolimus.
En dispergerbar tablett Votubia om 3 mg innehåller 3 mg everolimus.
En dispergerbar tablett Votubia om 5 mg innehåller 5 mg everolimus.
- Övriga innehållsämnen är butylhydroxitoluen (E321), magnesiumstearat, laktosmonohydrat, hypromellos, krospovidon typ A, mannitol, mikrokristallin cellulosa och kolloidal kiseldioxid, vattenfri (se avsnitt 2 "Votubia innehåller laktos").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter är vita till gulaktiga, runda, platta tabletter med fasade kanter och utan skåra. De är präglade med "D1" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter är vita till gulaktiga, runda, platta tabletter med fasade kanter och utan skåra. De är präglade med "D2" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 3 mg dispergerbara tabletter är vita till gulaktiga, runda, platta tabletter med fasade kanter och utan skåra. De är präglade med "D3" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 5 mg dispergerbara tabletter är vita till gulaktiga, runda, platta tabletter. De är präglade med "D5" på ena sidan och "NVR" på den andra.

Votubia 1 mg dispergerbara tabletter finns i förpackningar innehållande 30 dispergerbara tabletter i perforerat endosblister om vardera 10 x 1 tabletter.

Votubia 2 mg dispergerbara tabletter finns i förpackningar innehållande 10 x 1, 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbara tabletter i perforerat endosblister om vardera 10 x 1 tabletter.

Votubia 3 mg och 5 mg dispergerbara tabletter finns i förpackningar innehållande 30 x 1 eller 100 x 1 dispergerbara tabletter i perforerat endosblister om vardera 10 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Bruksanvisning

Läs och följ dessa instruktioner noggrant för att bereda läkemedlet korrekt. Det kommer att se ut som en grumlig vätska (en så kallad oral suspension).

Använd den orala sprutan eller det lilla glasets enbart för att bereda och ta Votubia suspension - använd det inte för något annat.

Viktig information:

Ta endast Votubia dispergerbara tabletter som suspension.

Dessa instruktioner gäller för en dos mellan 1 mg och 10 mg.

- Det mesta du kan ta på en gång med hjälp av oral spruta eller litet glas är 10 mg, med användning av högst 5 dispergerbara tabletter.
- Om du behöver ta en högre dos eller använda fler än 5 dispergerbara tabletter, dela upp dosen och upprepa stegen med samma orala spruta eller glas.
- Fråga din läkare eller apotekspersonal om hur du kan dela upp dosen om du är osäker.

Vårdgivare bör undvika hudkontakt med den orala suspensionen. Förvara läkemedlet oåtkomligt för barn.

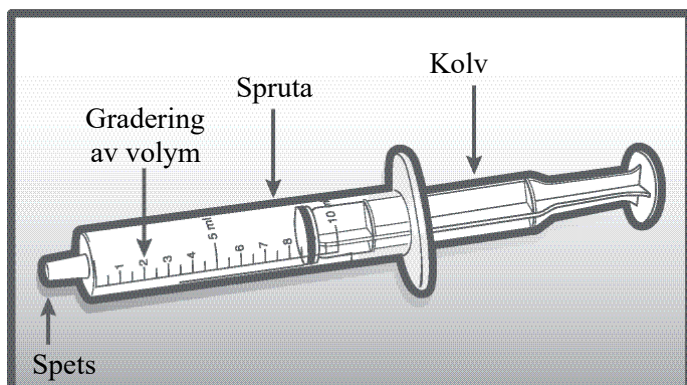
Använd endast vatten (drickbart kranvatten eller icke kolsyrat vatten på flaska) för att förbereda den orala suspensionen. Använd inte juice eller andra vätskor.

Efter beredning måste patienten omgående dricka upp suspensionen. Om den inte tas inom 30 minuter när en oral spruta har använts eller inom 60 minuter när ett litet glas har använts, kasta suspensionen och bered en ny.

Instruktioner till vårdgivare för beredning av en suspension i en oral spruta:

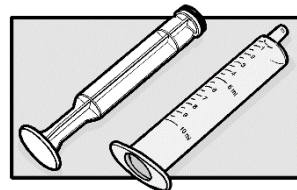
Du behöver:

- Blisterkarta med Votubia dispergerbara tabletter
- Sax för att öppna blistret
- Oral spruta, 10 ml med 1 ml-graderingar (för engångsbruk): se bild nedan
- Två rena glas
- Cirka 30 ml vatten



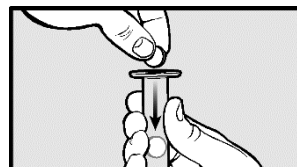
Förberedelse

1. Tvätta och torka händerna.
2. Ta en 10 ml oral spruta och dra ut kolven helt från sprutan.

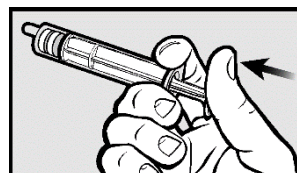


Lägg i de dispergerbara tablettorna

3. Använd en sax för att öppna blisterkartan och klipp utmed den streckade linjen. Ta ut de dispergerbara tablettorna från blisterkartan. Lägg dem i den orala sprutan med en gång.

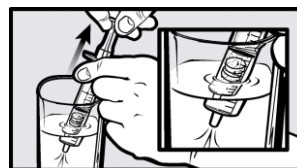


4. Sätt tillbaka kolven i den orala sprutan. Tryck in kolven tills den når de dispergerbara tablettorna.



Tillsätt vatten

5. Fyll ett litet glas med vatten (drickbart kranvatten eller icke kolsyrat vatten på flaska). Placera spetsen på sprutan i vattnet. Dra upp ca 5 ml vatten genom att långsamt dra ut kolven upp till 5 ml-graderingen på sprutan.



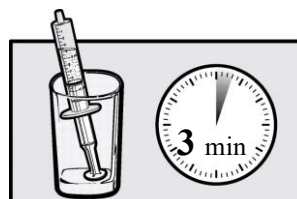
Obs! Mängden vatten i sprutan behöver inte vara exakt, men alla tablettorna ska täckas. Om några tabletter fastnar i den torra övre delen av sprutan knackar du försiktigt på sprutan tills de faller ner i vattnet.

Blandning av medicinen

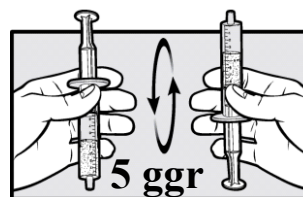
6. Håll sprutan med spetsen pekande uppåt. Dra sakta ut kolven till 9 ml-strecket av sprutan för att dra in luft i sprutan.



7. Placera den fyllda sprutan i det rena och tomma glaset med spetsen pekande uppåt. Vänta i 3 minuter tills de dispergerbara tablettorna har fallit sönder.

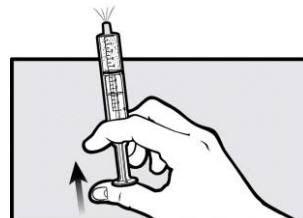


8. Blanda medicinen genom att långsamt vända sprutan upp och ner fem gånger strax innan dosen ska ges. Skaka inte sprutan. Använd suspensionen omgående. Om du inte använder den inom 30 minuter, kasta den och bered en ny suspension.



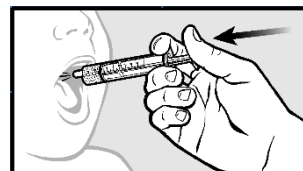
Avlägsna luft

9. Håll sprutan med spetsen uppåt. Tryck långsamt in kolven för att avlägsna det mesta av luften (en liten mängd luft får finnas kvar runt spetsen).



Ta medicinen

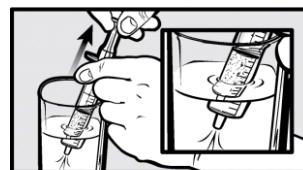
10. För in sprutan i patientens mun. Tryck långsamt in kolven så att hela innehållet i sprutan ges.



11. Ta försiktigt bort sprutan från patientens mun.

Säkerställ att all medicin intas

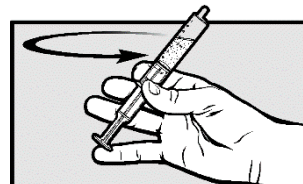
12. För ner spetsen på sprutan i glaset fyllt med vatten. Dra upp 5 ml vatten genom att långsamt dra upp kolven.



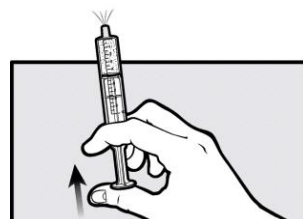
13. Håll sprutan med spetsen pekande uppåt. Dra sakta ut kolven till 9 ml-strecket för att dra in luft i sprutan.



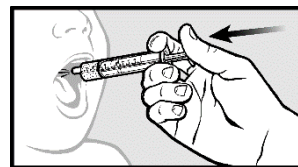
14. Snurra sprutan mellan fingrarna, med spetsen på sprutan pekande uppåt, för att samla upp kvarvarande medicin i sprutan.



15. Håll sprutan med spetsen pekande uppåt. Tryck långsamt in kolven för att avlägsna det mesta av luften.



16. För in sprutan i patientens mun. Tryck långsamt in kolven så att hela innehållet i sprutan ges.



17. Ta försiktigt bort sprutan från patientens mun.

Om den totala föreskrivna dosen är mer än 10 mg eller fler än 5 dispergerbara tabletter behöver användas, upprepa steg 2 till 17 för att ge hela dosen.

Rengöring

18. Fråga apotekspersonalen hur man kastar den orala sprutan.
19. Tvätta och torka händerna.

Instruktioner till vårdgivare för beredning av en suspension i ett litet glas:

Du behöver:

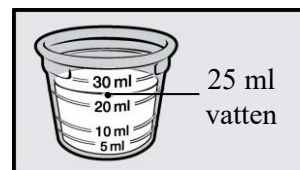
- Blisterkarta med Votubia dispergerbara tabletter
- Sax för att öppna blistret
- Ett litet glas (högst 100 ml)
- Doseringsbägare på 30 ml för att mäta upp vattnet
- Cirka 50 ml vatten för att bereda suspensionen
- Sked att röra om med

Förberedelse

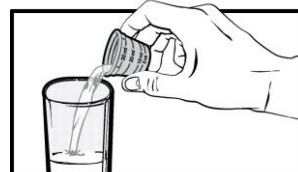
1. Tvätta och torka händerna.

Tillsätt vatten

2. Häll upp cirka 25 ml vatten i doseringsbägare. Mängden vatten behöver inte vara exakt.



3. Häll över vattnet från doseringsbägaren till glaset.



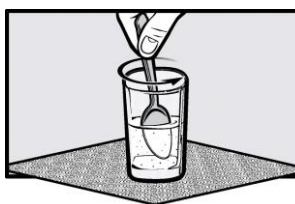
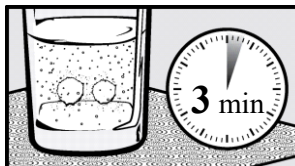
Lägg i de dispergerbara tabletterna

4. Använd en sax för att öppna blisterkartan och klipp utmed den streckade linjen. Ta ut de dispergerbara tabletterna från blisterkartan.
5. Lägg de dispergerbara tabletterna i vattnet.



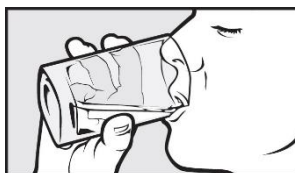
Blandning av medicinen

6. Vänta i 3 minuter tills de dispergerbara tabletterna har fallit sönder.
7. Rör varsamt om innehållet med en sked och fortsätt genast till steg 8.



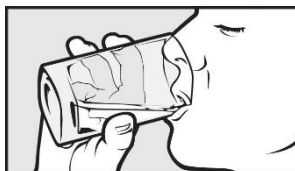
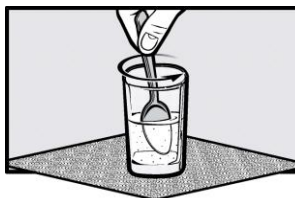
Ta medicinen

8. Patienten måste omgående dricka upp hela innehållet i glaset. Om suspensionen inte används inom 60 minuter, kasta den och bered en ny suspension.



Säkerställ att all medicin intas

9. Fyll glaset med samma mängd vatten (ca 25 ml) en gång till. Rör om med skeden för att få med kvarvarande medicin i glaset och på skeden.
10. Patienten måste dricka upp hela innehållet i glaset.
Om den totala föreskrivna dosen är mer än 10 mg eller fler än 5 dispergerbara tabletter behöver användas, upprepa steg 2 till 10 för att ta hela dosen.



Rengöring

11. Tvätta glaset och skeden grundligt med rent vatten. Torka dem med en ren pappershandduk. Förvara dem på en torr och ren plats tills nästa gång.



12. Tvätta och torka händerna.
-