

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Votubia 2,5 mg comprimate  
Votubia 5 mg comprimate  
Votubia 10 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Votubia 2,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 2,5 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 74 mg.

### Votubia 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 5 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 149 mg.

### Votubia 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 10 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 297 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

### Votubia 2,5 mg comprimate

Comprimate alungite, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 10,1 x 4,1 mm, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „LCL” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

### Votubia 5 mg comprimate

Comprimate alungite, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 12,1 x 4,9 mm, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „5” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

### Votubia 10 mg comprimate

Comprimate alungite, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 15,1 x 6,0 mm, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „UHE” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST)

Votubia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.

Dovezile se bazează pe analiza modificării volumului angiomiolipomului.

#### Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

Votubia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției chirurgicale.

Dovezile se bazează pe analiza modificării volumului ASCG. Alt beneficiu clinic, precum ameliorarea simptomelor asociate bolii, nu a fost demonstrat.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Votubia trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu CST și monitorizarea terapeutică a medicamentelor.

#### Doze

##### Angiomiolipom renal asociat cu CST

Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.

##### ASCG asociat cu CST

Poate fi necesară creșterea treptată atentă a dozei pentru a obține efectul terapeutic optim. Dozele care vor fi tolerate și eficiente variază de la caz la caz. Tratamentul antiepileptic concomitent poate influența metabolizarea everolimusului și poate contribui la această variație (vezi pct. 4.5).

Dozarea se face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:

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

Doza inițială recomandată de Votubia pentru tratamentul pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m<sup>2</sup>. În funcție de simulările de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani se recomandă o doză inițială mai mare de 7 mg/m<sup>2</sup>. Se pot combina diverse doze de Votubia comprimate pentru a se obține doza dorită.

Concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.

Doza individualizată trebuie titrată crescând doza în trepte de 2,5 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă:

$$\text{Noua doză de everolimus} = \text{doza curentă} \times (\text{concentrația țintă} / \text{concentrația curentă})$$

Spre exemplu, doza curentă a unui pacient în funcție de suprafața corporală este de 2,5 mg, cu o concentrație la starea de echilibru de 4 ng/ml. Pentru a se atinge concentrația țintă peste limita inferioară a  $C_{\min}$  de 5 ng/ml, de exemplu, 8 ng/ml, noua doză de everolimus va fi 5 mg (o creștere de 2,5 mg față de doza zilnică curentă). În cazurile în care doza modificată nu este multiplu de 2,5 mg, aceasta trebuie rotunjită până la concentrația următoare care este disponibilă.

Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani și a celor cu insuficiență hepatică (vezi pct. „Insuficiență hepatică” de mai jos și punctul 5.2).

Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Votubia, cu ajustări ulterioare ale dozei, având în vedere modificările volumului ASCG, concentrația minimă corespunzătoare și tolerabilitatea.

Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.

#### Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

Tratarea reacțiilor adverse suspectate, severe sau intolerabile, poate necesita reducerea dozei și/sau întreruperea temporară a tratamentului cu Votubia. Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

Tabelul 1 sintetizează recomandările privind reducerea dozei în tratarea reacțiilor adverse specifice (vezi și pct. 4.4).

**Tabelul 1 Recomandări privind ajustarea dozei de Votubia**

<b>Reacție adversă</b>	<b>Severitate<sup>1</sup></b>	<b>Ajustarea dozei de Votubia</b>
Pneumonită neinfecțioasă	Gradul 2	Se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor până la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Se întrerupe definitiv tratamentul dacă nu are loc recuperarea în maximum 4 săptămâni.
	Gradul 3	Se întrerupe administrarea Votubia până la dispariția simptomelor până la gradul $\leq 1$ . Se va avea în vedere reînceperea administrării Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
Stomatită	Gradul 2	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză. Dacă reapare stomatită de gradul 2, se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
Alte toxicități non-hematologice (cu excepția evenimentelor metabolice)	Gradul 2	Dacă toxicitatea este tolerabilă, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă toxicitatea devine intolerabilă, întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză. Dacă toxicitatea apare la gradul 2, întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se va avea în vedere reînceperea administrării Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.

Evenimente metabolice (de exemplu, hiperglicemie, dislipidemie)	Gradul 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3	Înteruperea temporară a dozei. Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
Trombocitopenie	Gradul 2 (<75, $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză.
	Gradul 3 & 4 (<50 $\times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
Neutropenie	Gradul 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3 (<1, $\geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză.
	Gradul 4 (<0,5 $\times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
Neutropenie febrilă	Gradul 3	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1.25 \times 10^9/l$ ) și până la dispariția febrei. Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
<sup>1</sup> Stabilirea gradelor s-a efectuat pe baza Criteriilor privind Terminologia Comună pentru Reacții Adverse (CTCAE) v3.0 ale Institutului Național pentru Cancer (NCI).		

#### Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este **necesară** la pacienții tratați pentru ASCG. Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inhibitori CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5) sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh) (vezi pct. „Insuficiență hepatică” mai jos și pct. 5.2). Concentrațiile minime trebuie evaluate la 2 până la 4 săptămâni de la inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5) deoarece trebuie avută în vedere perioada de degradare naturală a enzimelor induse.

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o **opțiune** ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST (vezi pct. 5.1) după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5) după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh) (vezi pct. „Insuficiență hepatică” de mai jos și pct 5.2).

Când este posibil, pe întreaga durată a tratamentului, trebuie să se utilizeze aceleași teste de laborator pentru monitorizarea terapeutică a medicamentului.

### *Trecerea de la o formă farmaceutică la alta*

Votubia este disponibil în două forme farmaceutice: comprimate și comprimate pentru dispersie orală. *Votubia* comprimate și *Votubia* comprimate pentru dispersie orală **nu** se vor administra unul în locul celuilalt. Cele două forme farmaceutice nu trebuie combinate pentru a se obține doza dorită. Trebuie administrată aceeași formă farmaceutică în mod consecvent, după cum este necesar pentru indicația tratată .

Când se trece de la o formă farmaceutice la alta, doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus trebuie evaluată la minimum 1 săptămână (vezi „Monitorizarea terapeutică a medicamentului” de mai sus).

### *Grupe speciale de pacienți*

#### *Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienți cu angiomiolipom renal asociat cu CST:

- Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A): doza recomandată este de 7,5 mg zilnic.
- Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B): doza recomandată este de 5 mg zilnic.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C): *Votubia* este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, nu trebuie depășită o doză de 2,5 mg zilnic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Ajustarea dozei trebuie făcută dacă stadiul hepatic (Child-Pugh) al pacientului se modifică în timpul tratamentului.

Pacienți cu ASCG și CST:

Pacienți cu vârsta sub 18 ani:

*Votubia* nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani cu ASCG și insuficiență hepatică.

Pacienți cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă:

- Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A): 75% din doza inițială recomandată calculată pe baza SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație)
- Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B): 50% din doza inițială recomandată calculată pe baza SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație)
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C): *Votubia* este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, nu trebuie să se depășească 25% din doza calculată în funcție de SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație).

Concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la începerea tratamentului sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea *Votubia* la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani cu angiomiolipom renal asociat cu CST în absența ASCG nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța, eficacitatea și profilul farmacocinetic ale *Votubia* la copii cu vârsta sub 1 an cu CST și ASCG nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Rezultatele studiilor clinice nu au evidențiat un impact al *Votubia* asupra creșterii și dezvoltării la vârsta adolescenței.

## Mod de administrare

Votubia trebuie administrat oral o dată pe zi, la aceeași oră, în mod consecvent cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatele Votubia trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Pentru pacienții cu CST și ASCG, care nu pot înghiți comprimate, comprimatul(ele) de Votubia pot fi dizolvate complet într-un pahar cu aproximativ 30 ml de apă, amestecând ușor până când comprimatul(ele) s-a(u) dizolvat complet (aproximativ 7 minute), chiar înainte de a bea amestecul. După ce soluția a fost înghițită, orice cantitate de medicament rămasă trebuie diluată din nou în același volum apă și înghițită (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pneumonită neinfecțioasă

Pneumonita neinfecțioasă este un efect de clasă al derivaților de rapamicină, inclusiv everolimus. S-a raportat pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boală pulmonară interstițială) foarte frecvent la pacienții cărora li se administrează everolimus pentru tratamentul carcinomului celular renal în stadiu avansat (CCR) (vezi pct. 4.8). Unele cazuri au fost severe și, în rare ocazii, s-a observat evoluția spre deces. Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum ar fi hipoxie, revărsat pleural, tuse sau dispnee, și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice și alte cauze nemedicamentoase prin investigații adecvate. Infecțiile oportuniste, cum este pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), trebuie excluse în cadrul diagnosticului diferențial al pneumonitei neinfecțioase (vezi pct. „Infecții” mai jos). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome respiratorii noi sau agravante.

Pacienții care dezvoltă modificări radiologice ce sugerează pneumonită neinfecțioasă și prezintă puține simptome sau deloc pot continua tratamentul cu Votubia fără ajustarea dozei. Dacă simptomele sunt moderate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului până la ameliorarea simptomelor. Poate fi indicată utilizarea de corticosteroizi. Tratamentul cu Votubia poate fi reinițiat cu o doză zilnică cu aproximativ 50% mai mică decât doza administrată anterior.

În cazurile în care simptomele de pneumonită neinfecțioasă sunt severe, tratamentul cu Votubia trebuie întrerupt și poate fi indicată utilizarea de corticosteroizi până la dispariția simptomelor clinice. Tratamentul cu Votubia poate fi reinițiat cu o doză zilnică cu aproximativ 50% mai mică decât doza administrată anterior în funcție de circumstanțele clinice individuale.

La pacienții care necesită administrarea de corticosteroizi pentru tratarea pneumonitei neinfecțioase, pot fi avute în vedere măsuri profilactice pentru pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC).



## Infecții

Everolimus are proprietăți imunosupresoare și poate predispute pacienții la infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu germeni oportuniști (vezi pct. 4.8). Infecții localizate și sistemice, inclusiv pneumonie, alte infecții bacteriene, infecții micotice invazive, cum ar fi aspergiloza, candidoza sau pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC) și infecții virale, inclusiv reactivarea virusului hepatitic B, au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat everolimus. Unele dintre aceste infecții au fost severe (de exemplu, conducând la sepsis [inclusiv șoc septic], insuficiență respiratorie sau hepatică) și, ocazional, letale la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de riscul crescut de infecții la administrarea Votubia. Infecțiile preexistente trebuie tratate în mod corespunzător și vindecarea trebuie să fie completă înainte de inițierea tratamentului cu Votubia. În timpul administrării Votubia, fiți atenți la simptomele și semnele de infecție; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, instituiți prompt tratamentul corespunzător și aveți în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Votubia.

Dacă se stabilește un diagnostic de infecție micotică sistemică invazivă, tratamentul cu Votubia trebuie întrerupt imediat și definitiv, iar pacientul trebuie tratat prin terapie antifungică adecvată.

Au fost raportate cazuri de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), unele cu rezultat letal, la pacienții cărora li s-a administrat everolimus. PPJ/PPC poate fi asociată cu administrarea concomitentă de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare. Trebuie avute în vedere măsuri de profilaxie pentru PPJ/PPC când este necesară administrarea concomitentă de corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare.

## Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate manifestate prin simptome incluzând, dar nelimitându-se la anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem (de exemplu edemul căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără dificultăți de respirație), au fost observate la administrarea de everolimus (vezi pct. 4.3).

## Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, umflarea căilor aeriene sau limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

## Stomatită

Stomatita, inclusiv ulceratii ale cavității bucale și mucozită bucală, este cel mai frecvent raportată reacție adversă la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Stomatita apare, în principal, în primele 8 săptămâni de tratament. Un studiu cu braț unic de tratament, efectuat la paciente cu cancer mamar, la post-menopauză, tratate cu Afinitor (everolimus) în asociere cu exemestan, a sugerat faptul că o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură, în primele 8 săptămâni de tratament, poate scădea incidența și severitatea stomatitei (vezi pct. 5.1). Prin urmare, tratamentul stomatitei poate include utilizarea profilactică (la adulți) și/sau terapeutică de tratamente locale, cum este o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură. Totuși, trebuie să se evite produsele care conțin alcool, peroxid de oxigen, iod și derivate din cimbru, deoarece acestea pot exacerba afecțiunea. Se recomandă monitorizarea și tratarea infecțiilor fungice, mai ales la pacienții care sunt tratați cu medicamente pe bază de steroizi. Nu trebuie să se utilizeze medicamente antifungice decât dacă s-a diagnosticat o infecție micotică (vezi pct. 4.5).

## Hemoragie

Au fost raportate cazuri grave de hemoragie, unele cu rezultat letal, la pacienții tratați cu everolimus în cadrul oncologic. Nu au fost raportate cazuri grave de hemoragie renală în cadrul CST.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează Votubia, mai ales în timpul administrării concomitente cu substanțe active cunoscute a afecta funcția trombocitelor sau care pot crește riscul apariției hemoragiei, ca și la pacienții cu antecedente de hemoragii. Profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții trebuie să fie vigilenți pentru a detecta semne și simptome ale sângerărilor pe întreaga durată a tratamentului, mai ales dacă sunt combinați factori care contribuie la apariția sângerărilor.

## Episoade de insuficiență renală

Au fost observate cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu evoluție letală, la pacienți tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Funcția renală a pacienților trebuie monitorizată în special când pacienții prezintă factori de risc suplimentari care pot afecta și mai mult funcția renală.

## Analize de laborator și monitorizare

### Funcția renală

S-au raportat creșteri ale creatininemiei, de regulă, ușoare, și proteinurie la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv măsurarea concentrației de azot ureic sanguin (BUN), proteinuriei sau a creatininemiei înainte de inițierea tratamentului cu Votubia și periodic după aceea.

### Glicemie

A fost raportată hiperglicemie la pacienții care iau Votubia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorii glicemiei în condiții de repaus alimentar înainte de inițierea tratamentului cu Votubia și periodic după aceea. Se recomandă o monitorizare mai frecventă când Votubia este administrată concomitent cu alte medicamente care pot induce hiperglicemia. Când este posibil, trebuie obținut un control glicemic optim înainte de începerea tratamentului cu Votubia.

### Lipide plasmaticice

S-a raportat dislipidemie (inclusiv hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie) la pacienții care iau Votubia. De asemenea, se recomandă monitorizarea valorilor colesterolului și trigliceridelor înainte de începerea tratamentului cu Votubia și, ulterior, periodic, împreună cu administrarea de tratament medical adecvat.

### Parametri hematologici

S-au raportat valori scăzute ale hemoglobinei, numărului de limfocite, neutrofile și trombocite la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete înainte de inițierea tratamentului cu Votubia și periodic după aceea.

## Interacțiuni

Trebuie să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gp-P). În cazul în care nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori **moderați** ai CYP3A4 și/sau ai gp-P, ajustări ale dozei de Votubia pot fi necesare (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori **puternici** ai CYP3A4 determină concentrații plasmaticice foarte crescute de everolimus (vezi pct. 4.5). În prezent, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozele în această situație. Ca urmare, nu se recomandă tratamentul concomitent cu Votubia și inhibitori **puternici**.

Se recomandă precauție atunci când Votubia este utilizat concomitent cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic, din cauza posibilelor interacțiuni dintre medicamente. În cazul în care Votubia este utilizat concomitent cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu, pimozid, terfenadină, astemizol, cisapridă, quinidină, derivați alcaloizi de secară cornută sau carbamazepină), pacientul trebuie monitorizat pentru identificarea reacțiilor adverse prezentate în informațiile despre substanța ce se administrează oral și reprezintă substrat al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

### Insuficiență hepatică

Utilizarea Votubia nu este recomandată la pacienți:

- **cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă** și insuficiență hepatică severă concomitentă (Child-Pugh C) dacă beneficiul posibil nu depășește riscul (vezi pct. 4.2 și 5.2).
- **cu vârsta sub 18 ani, care au ASCG** și insuficiență hepatică concomitentă (Child-Pugh A, B și C) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Vaccinări

Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Votubia (vezi pct. 4.5). La pacienții copii și adolescenți cu ASCG care nu necesită tratament imediat, se recomandă finalizarea seriei de vaccinurilor vii administrate în copilărie înainte începerii tratamentului, în conformitate cu recomandările locale privind tratamentul.

### Complicații legate de vindecarea rănilor

Afectarea vindecării rănilor este un efect de clasă ai derivaților de rapamicină, inclusiv Votubia. Ca urmare, este necesară precauție la utilizarea Votubia în perioada perioperatorie.

### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și, de asemenea, un substrat și inhibitor moderat al gp-P. Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a everolimus pot fi influențate de medicamente care afectează CYP3A4 și/sau gp-P. *In vitro*, everolimus este un inhibitor competitiv al CYP3A4 și un inhibitor mixt al CYP2D6.

Interacțiunile cunoscute și teoretice cu inhibitori și inductori selectați ai CYP3A4 și gp-P sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos.

### Inhibitori ai CYP3A4 și gp-P care cresc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau gp-P pot crește concentrațiile de everolimus din sânge prin reducerea metabolizării sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

## Inductori ai CYP3A4 și gp-P care reduc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inductori ai CYP3A4 sau gp-P pot reduce concentrațiile de everolimus din sânge, crescând metabolizarea sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

**Tabelul 2 Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus**

Substanță activă după interacțiune	Interacțiuni – Modificarea ASC/C <sub>max</sub> pentru everolimus Raportul mediei geometrice (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
<b>Inhibitori puternici ai CYP3A4/gp-P</b>		
<b>Ketoconazol</b>	ASC ↑ de 15,3 ori (interval 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑ de 4,1 ori (interval 2,6-7,0)	Nu este recomandat tratamentul concomitent cu Votubia și inhibitori puternici.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Nu există studii. Se anticipează o creștere mare a concentrației de everolimus.	
<b>Telitromicină, claritromicină</b>		
<b>Nefazodonă</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Inhibitori moderați ai CYP3A4/gp-P</b>		
<b>Eritromicină</b>	ASC ↑ de 4,4 ori (interval 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑ de 2,0 ori (interval 0,9-3,5)	Se recomandă precauție când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 sau inhibitori ai gp-P.  <i>Pentru pacienții cu angiomiolipom renal asociat cu CST:</i> Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau al gpP, poate fi avută în vedere reducerea dozei la 5 mg sau 2,5 mg zilnic. Cu toate acestea, nu există date clinice cu privire la această ajustare a dozei. Din cauza variabilității interindividuale, este posibil ca ajustările recomandate ale dozei să nu fie optime pentru toți subiecții, ca urmare, se recomandă
<b>Imatinib</b>	ASC ↑ de 3,7 ori C <sub>max</sub> ↑ de 2,2 ori	
<b>Verapamil</b>	ASC ↑ de 3,5 ori (interval 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑ de 2,3 ori (interval 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporină orală</b>	ASC ↑ de 2,7 ori (interval 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑ de 1,8 ori (interval 1,3-2,6)	
<b>Fluconazol</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaronă</b>		

<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	<p>monitorizarea atentă a reacțiilor adverse. Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul moderat, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 2 până la 3 zile (timpul mediu de eliminare pentru inhibitorii moderați cel mai frecvent folosiți) înainte ca doza de Votubia să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente (vezi și Monitorizarea terapeutică a medicamentului la pct. 4.2).</p> <p><i>Pentru pacienții cu ASCG asociat cu CST:</i></p> <p>Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau al gp-P, reduceți doza cu aproximativ 50%. Poate fi necesară reducerea suplimentară a dozei pentru rezolvarea reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 4.4). Concentrațiile minime de everolimus trebuie evaluate la minimum 1 săptămână după adăugarea unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau gp-P. Dacă se întrerupe administrarea inhibitorului moderat, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 2 până la 3 zile (timpul mediu de eliminare pentru inhibitorii moderați cel mai frecvent folosiți) înainte ca doza de Votubia să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente. Concentrațiile de everolimus trebuie evaluate la minimum 1 săptămână mai târziu (vezi pct. 4.2 și 4.4).</p>
<b>Suc de grepfrut sau alte alimente care afectează CYP3A4/gp-P</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută (efectul înregistrează o variație mare).	Trebuie evitate asocierile.
<b>Inductori puternici și moderați ai CYP3A4</b>		

<b>Rifampicină</b>	ASC ↓63% (interval 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (interval 10-70%)	<p>Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4.</p> <p><i>Pentru pacienții cu angiomiolipom renal asociat cu CST:</i>  Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Votubia de la 10 mg pe zi până la 20 mg pe zi, în trepte de câte 5 mg sau mai puțin, în zilele 4 și 8 de la începerea administrării inductorului. Se anticipează că această doză de Votubia va modifica valoarea ASC până la intervalul observat fără inductori. Cu toate acestea, nu există date clinice privind această modificare a dozei. Dacă se întrerupe tratamentul cu inductorul puternic, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 3 până la 5 zile (perioada de timp rezonabilă pentru deinducerea semnificativă a enzimelor), înainte ca doza de Votubia să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente (vezi și Monitorizarea terapeutică a medicamentului la pct. 4.2).</p> <p><i>Pentru pacienții cu ASCG asociat cu CST:</i>  La pacienții la care li se administrează concomitent inductori puternici ai CYP3A4 poate fi necesară o doză mai mare de Votubia pentru a obține aceeași expunere ca și pacienții cărora nu li se administrează inductori puternici. Dozele trebuie crescute treptat pentru a obține concentrații de 5 până la 15 ng/ml. În cazul în care concentrațiile sunt sub 5 ng/ml, doza zilnică poate fi crescută cu 2,5 mg la fiecare 2 săptămâni, verificând concentrația și evaluând tolerabilitatea înainte de creșterea dozei.</p> <p>Este posibil ca adăugarea unui alt inductor puternic să nu necesite o ajustare suplimentară a dozei. Se va evalua concentrația plasmatică a everolimus la 2 săptămâni de la inițierea administrării inductorului.</p>
--------------------	--	---

<b>Dexametazonă</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Se va ajusta doza în trepte de 2,5 mg, după cum este necesar pentru a menține concentrația plasmatică țintă.  Este posibil ca întreruperea administrării unuia dintre multiplii inductori potenți CYP3A4 să nu necesite ajustarea suplimentară a dozei. Se va evalua concentrația plasmatică a everolimusului la 2 săptămâni de la întreruperea unuia dintre multiplii inductori potenți CYP3A4.  Dacă se întrerupe administrarea tuturor inductorilor puternici, se va avea în vedere o perioadă de purificare de cel puțin 3 până la 5 zile (perioada de timp rezonabilă pentru deinducerea semnificativă a enzimelor), înainte ca doza de Votubia să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente. Concentrațiile de everolimus trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni până la 4 săptămâni mai târziu deoarece trebuie avută în vedere perioada de degradare naturală a enzimelor induse (vezi pct. 4.2 și 4.4)
<b>Antiepileptice (e.g. carbamazepină, fenobarbital, fenitoină)</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
<b>Efavirenz, nevirapină</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
<b>Sunătoare (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Preparatele care conțin sunătoare nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu everolimus.

#### Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de everolimus

Pe baza rezultatelor studiilor *in vitro*, concentrațiile sistemice obținute după administrarea de doze orale de 10 mg fac puțin probabilă inhibarea gp-P, CYP3A4 și CYP2D6. Totuși, inhibarea CYP3A4 și gp-P la nivel intestinal nu poate fi exclusă. Un studiu cu privire la interacțiunile dintre medicamente, efectuat la subiecți sănătoși, a demonstrat că administrarea concomitentă a unei doze orale de midazolam, un substrat sensibil al CYP3A, cu everolimus a determinat o creștere cu 25% a  $C_{max}$  și cu 30% a  $ASC_{(0-inf)}$  a midazolamului. Este probabil ca efectul să se datoreze inhibării CYP3A4 intestinale de către everolimus. Așadar, everolimus poate afecta biodisponibilitatea substanțelor administrate oral concomitent, ce reprezintă substraturi ale CYP3A4. Cu toate acestea, nu se anticipează un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la medicamente cu administrare sistemică ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

În EXIST-3 (studiul CRAD001M2304), everolimus a crescut concentrațiile plasmatiche predozare ale antiepilepticelor carbamazepină, clobazam și metabolitului clobazamului, N-desmetilclobazam, cu aproximativ 10%. Este posibil ca creșterea concentrațiilor predozare ale acestor antiepileptice să nu fie clinic semnificativă, dar pot fi avute în vedere ajustări ale dozelor de antiepileptice cu index terapeutic mic, de exemplu, carbamazepină. Everolimus nu are niciun impact asupra concentrațiilor predozare ale antiepilepticelor care sunt substraturi ale CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamaf și zonisamid).

## Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

## Vaccinări

Răspunsul imun la vaccinare poate fi afectat și, ca urmare, vaccinarea poate fi mai puțin eficace în timpul tratamentului cu Votubia. Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Votubia. Exemple de vaccinuri vii sunt: vaccin gripal intranasal, vaccinuri rujeolic, urlian, rubeolic, vaccin poliomieltic oral, vaccin BCG (Bacilul Calmette-Guérin), vaccin împotriva febrei galbene, varicelei și febrei tifoide TY21a.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficacitate crescută (de exemplu o metodă contraceptivă orală, injectabilă sau hormonală sub formă de implant, fără conținut de estrogen, contraceptive pe bază de progesteron, histerectomie, ligaturarea trompelor uterine, abținerea completă, metode contraceptive de tip barieră, dispozitiv intrauterin [IUD] și/sau sterilizare la femei/bărbați) în timpul administrării everolimus și până la 8 săptămâni de la finalizarea tratamentului.

Pacienților de sex masculin nu trebuie să li se interzică să încerce să procreeze.

### Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea everolimus la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv embriotoxicitate și fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut.

Everolimus nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă everolimus se elimină în laptele uman. Totuși, la șobolani everolimus și/sau metabolizii acestuia trec cu ușurință în lapte (vezi pct. 5.3). Ca urmare, femeile care utilizează everolimus nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

### Fertilitatea

Nu se cunoaște potențialul everolimus de a cauza infertilitate la pacienți de sex masculin și feminin; cu toate acestea, la pacienții de sex feminin au fost observate amenoree secundară și asociată dezechilibrului hormonului de stimulare foliculară (FSH)/hormonului luteinizat (LH) (vezi și pct. 5.3 pentru observații preclinice privind sistemele de reproducere masculin și feminin). Pe baza datele preclinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă de tratamentul cu everolimus (vezi pct. 5.3.).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Votubia poate avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă fatigabilitate în timpul tratamentului cu Votubia.



## 4.8 Reacții adverse

### Rezumat al profilului de siguranță

Trei studii randomizate, dublu-orbe, controlate placebo, pivotale, de fază III, incluzând perioade de tratament în regim dublu-orb și deschis, și un studiu de fază II, nerandomizat, deschis, cu braț unic de tratament, contribuie la profilul de siguranță al Votubia (n=612, incluzând 409 pacienți cu vârsta <18 ani; durata mediană a expunerii de 27,4 luni [interval 0,5 până la 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III, care a comparat tratamentul adjuvant cu expunere redusă și crescută la everolimus (interval expunere redusă [LT] de 3-7 ng/ml [n=117] și interval expunere crescută [HT] de 9-15 ng/ml [n=130]) comparativ cu placebo (n=119), la pacienții cu CST și convulsii refractare, cu debut parțial, cărora li se administrau 1 până la 3 antiepileptice. Durata mediană a perioadei în regim dublu-orb a fost de 18 săptămâni. Durata mediană cumulată a expunerii la Votubia (361 pacienți cărora li se administra minimum o doză de everolimus) a fost de 20,8 săptămâni (interval 0,5 până la 37,9).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III, privind everolimus (n=79) comparativ cu placebo (n=39) la pacienții fie cu CST plus angiomiolipom renal (n=113), fie cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM) plus angiomiolipom renal (n=5). Durata mediană a tratamentului în cadrul studiului orb a fost de 48,1 săptămâni (interval 2 la 115) pentru pacienții cărora li se administrează Votubia și 45,0 săptămâni (interval 9 la 115) pentru pacienții cărora li se administrează placebo. Durata mediană cumulată a expunerii la Votubia (112 pacienți care au luat cel puțin o doză de everolimus) a fost de 46,9 săptămâni (interval 0,5 până la 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III, privind everolimus (n=78) comparativ cu placebo (n=39) la pacienții cu CST care au ASCG, indiferent de vârstă. Durata mediană a tratamentului din studiul orb a fost de 52,2 săptămâni (interval 24 la 89) pentru pacienții cărora li s-a administrat Votubia și 46,6 săptămâni (interval 14 la 88) pentru cei cărora li s-a administrat placebo. Durata mediană cumulată a expunerii la Votubia (111 pacienți care au luat cel puțin o doză de everolimus) a fost de 47,1 luni (interval 1,9 până la 58,3).
- **CRAD001C2485:** Acesta a fost un studiu prospectiv, deschis, cu braț unic de tratament, de fază II, privind everolimus administrat pacienților cu ASCG (n=28). Durata mediană a expunerii a fost de 67,8 luni (interval 4,7 la 83,2).

Sunt prezentate mai jos evenimentele adverse considerate a fi asociate cu utilizarea Votubia (reacții adverse), pe baza revizuirii și evaluării medicale a tuturor evenimentelor adverse raportate în studiile de mai sus.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență  $\geq 1/10$ ) provenite din datele centralizate privind siguranța sunt (în ordinea descrescătoare): stomatită, rinofaringită, febră, diaree, infecție a căilor respiratorii superioare, vărsături, tuse, cefalee, erupții cutanate tranzitorii, amenoree, acnee, menstruație neregulată, pneumonie, sinuzită, infecție a căilor urinare, faringită, apetit alimentar scăzut, fatigabilitate și hipercolesterolemie.

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-4 (incidență  $\geq 1\%$ ) au fost pneumonia, stomatita, amenoreea, neutropenia, pirexia, menstruația neregulată, celulita și hipofosfatemia. Gradele sunt conforme cu versiunea 3.0 și 4.03 a CTCAE.

## Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă incidența reacțiilor adverse bazate pe datele centralizate privind pacienții cărora li s-a administrat everolimus în cadrul celor trei studii CST (inclusiv faza dublu-orb și faza de extensie în regim deschis, unde este cazul). Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 3 Reacții adverse raportate studii CST**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare, pneumonie <sup>a</sup> , sinuzită, infecție a căilor urinare, faringită
Frecvente	Otită medie, celulită, faringită streptococică, gastroenterită virală, gingivită
Mai puțin frecvente	Herpes zoster, sepsis, bronșită virală
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	Anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, limfopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut, hipercolesterolemie
Frecvente	Hipertrigliceridemie, hiperlipidemie, hipofosfatemie, hiperglicemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Insomnie, agresivitate, iritabilitate
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Disgeuzie
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hipertensiune arterială, limfoedem
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	Tuse
Frecvente	Epistaxis, pneumonită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Stomatită <sup>b</sup> , diaree, vărsături
Frecvente	Constipație, greață, durere abdominală, flatulență, durere orală, gastrită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii <sup>c</sup> , acnee
Frecvente	Xerodermie, dermatită acneiformă, prurit, alopecie
Mai puțin frecvente	Angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente	Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Proteinurie

<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Foarte frecvente	Amenoree <sup>d</sup> , menstruații neregulate <sup>d</sup>
Frecvente	Menoragie, chist ovarian, hemoragie vaginală
Mai puțin frecvente	Menstruație întârziată <sup>d</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Pirexie, fatigabilitate
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Concentrație crescută a lactat dehidrogenazei din sânge, concentrație crescută a hormonului luteinizant, scădere în greutate
Mai puțin frecvente	Nivel crescut al hormonului foliculostimulant din sânge
<sup>a</sup>	Include pneumonie cauzată de <i>Pneumocystis jirovecii</i> ( <i>carinii</i> ) (PPJ, PPC)
<sup>b</sup>	Include (foarte frecvent) stomatită, ulcerație la nivelul cavității bucale, ulcerație aftoasă; (frecvent) ulcerație la nivelul limbii, ulcerație la nivelul buzelor și (mai puțin frecvent) durere gingivală, glosită.
<sup>c</sup>	Include (foarte frecvent) erupții cutanate tranzitorii; (frecvent) erupții cutanate tranzitorii eritematoase și (mai puțin frecvent) erupții cutanate tranzitorii generalizate, eritem, erupții maculo-papulare, erupții maculare.
<sup>d</sup>	Frecvență bazată pe datele centralizate provenind de la un număr de femei cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 ani în timpul tratamentului.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice, everolimus a fost asociat cu cazuri grave de reactivare a virusului hepatitic B, inclusiv deces. Reactivarea infecției este o reacție anticipată în perioadele de imunosupresie.

În studiile clinice și în cadrul raportărilor spontane după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de insuficiență renală (inclusiv deces), proteinurie și concentrații crescute ale creatininei plasmatică. Se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice, everolimus a fost asociat cu evenimente hemoragice. În cazuri rare, au fost observate rezultate letale în cadrul oncologic (vezi pct. 4.4). Nu au fost raportate cazuri grave de hemoragie renală în cadrul CST.

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), unele cu rezultat letal (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse suplimentare relevante observate în studiile clinice de oncologie și provenite din raportări de după punerea pe piață au fost insuficiență cardiacă, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, vindecare afectată a rănilor și hiperglicemie.

În studiile clinice și raportările de după punerea pe piață a fost raportat angioedem, cu sau fără administrare concomitentă de inhibitori ECA (vezi pct. 4.4).

## Copii și adolescenți

În studiul pivot de fază II, 22 dintre cei 28 pacienți cu ASCG incluși în studiu au avut vârsta sub 18 ani, iar în studiul pivot de fază III, 101 dintre cei 117 pacienți studiați cu ASCG au avut vârsta sub 18 ani. În studiul pivot de fază III la pacienții cu CST și convulsii refractare, 299 dintre 366 pacienții studiați au avut vârsta sub 18 ani. Tipul global, frecvența și severitatea reacțiilor adverse observate la copiii și adolescenți au fost, în general, aceleași cu cele observate la adulți, cu excepția infecțiilor care au fost raportate cu o frecvență și severitate mai mari la copiii cu vârsta sub 6 ani. Un total de 46 dintre 137 pacienți (34%) cu vârsta sub 6 ani au prezentat infecții de gradul 3/4, comparativ cu 49 dintre 272 pacienți (18%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani și 24 dintre 203 pacienți (12%) cu vârsta  $\geq 18$  ani. Au fost raportate două cazuri letale determinate de infecție la 409 pacienți cu vârsta <18 ani cărora li s-a administrat everolimus.

## Vârșnici

În cadrul bazei de date oncologice de siguranță, 37% dintre pacienții tratați cu everolimus au avut vârste de 65 ani și peste. Numărul pacienților oncologici care au prezentat o reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu everolimus a fost mai mare la pacienții cu vârste de 65 ani și peste (20% comparativ cu 13%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea administrării medicamentului au fost pneumonită (inclusiv boală pulmonară interstițială), fatigabilitate, dispnee și stomatită.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. **Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).**

## **4.9 Supradozaj**

Experiența raportată privind supradozajul la om este foarte limitată. S-au administrat doze unice de până la 70 mg cu tolerabilitate acută acceptabilă la populația adultă.

Este esențial să se evalueze concentrațiile de everolimus din sânge în cazurile suspicinate de supradozaj. În toate cazurile de supradozaj trebuie inițiate măsuri generale de susținere. Nu se consideră că everolimus este dializabil la orice nivel relevant (mai puțin de 10% a fost eliminat după 6 ore de hemodializă).

## Copii și adolescenți

Un număr limitat de pacienți copii și adolescenți a fost expus la doze mai mari de 10 mg/m<sup>2</sup> și zi. Nu au fost raportate semne de toxicitate acută la aceste cazuri.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte antineoplazice, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01XE10

#### Mecanism de acțiune

Everolimus este un inhibitor selectiv al mTOR (mammalian target of rapamycin - ținta rapamicinei la mamifere). mTOR este o serin-treoninkinază esențială, a cărei activitate este cunoscută ca fiind stimulată într-un număr de tipuri de cancer la om. Everolimus se leagă de proteina intracelulară FKBP-12, formând un complex care inhibă activitatea complexului mTOR-1 (mTORC1). Inhibarea căii semnalelor mTORC1 interacționează cu translația și sinteza proteinelor prin reducerea activității proteinkinazei S6 ribozomale (S6K1) și proteinei de legare a factorului de elongație eucariotă 4E (4EBP-1) care reglează proteinele implicate în ciclul celular, angiogeneză și glicoliză. Everolimus poate reduce concentrațiile factorului de creștere endotelial vascular (VEGF). La pacienții cu CST, tratamentul cu everolimus crește valorile VEGF-A și scade valorile VEGF-D. Everolimus este un inhibitor puternic al creșterii și proliferării celulelor tumorale, celulelor endoteliate, fibroblaștilor și celulelor musculare netede ale vaselor de sânge și s-a dovedit că reduce glicoliza în tumorile solide *in vitro* și *in vivo*.

Doi reglatori principali ai semnalelor mTORC1 sunt supresorii complexelor tuberin-scleroză 1 și 2 (CST1, CST2). Pierderea CST1 sau CST2 determină niveluri crescute ale rheb-GTP, o GTP-ază a familiei ras, care interacționează cu complexul mTORC1 pentru a determina activarea acestuia. Activarea mTORC1 are ca rezultat influențarea ultimei porțiuni a cascadei de semnalizare a kinazelor, inclusiv activarea kinazelor S6. În sindromul sclerozei tuberoase, mutațiile inactivatoare de la nivelul genelor CST1 sau CST2 determină formarea hamartoamelor în întreg organismul.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Angiomiolipom renal asociat cu CST

EXIST-2 (studiul CRAD001M2302), un studiu randomizat, controlat, de fază III, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța Votubia la pacienții cu CST plus angiomiolipom renal. Pentru înrolarea în studiu a fost necesară prezența a minimum un angiomiolipom  $\geq 3$  cm cu cel mai mare diametru, utilizând CT/MRI (pe baza evaluării radiologice).

Criteriul de eficacitate final principal a fost rata de răspuns de la nivelul angiomiolipomului pe baza unei analize radiologice centrale independente. Analiza a fost stratificată după utilizarea antiepilepticelor inductoare enzimactice la randomizare (da/nu).

Criteriile secundare esențiale au inclus timpul până la progresia angiomiolipoamelor și rata de răspuns leziunilor cutanate.

A fost randomizat un total de 118 pacienți, 79 pentru a li se administra Votubia 10 mg zilnic și 39 pentru a li se administra placebo. Vârsta mediană a fost de 31 de ani (interval: 18 la 61 ani; 46,6% au avut vârsta de peste 30 de ani la înrolare), 33,9% au fost de sex masculin, iar 89,0% au fost caucazieni. Dintre pacienții înrolați, 83,1% aveau angiomiolipoame  $\geq 4$  cm (28,8%  $\geq 8$  cm), 78,0% aveau angiomiolipoame bilaterale, iar 39,0% prezentau embolizare/nefrectomie renală anterioară; 96,6% aveau leziuni cutanate la momentul inițial și 44,1% aveau ASCH țintă (cel puțin un ASCG  $\geq 1$  cm cu cel mai mare diametru).

Rezultatele care au indicat criteriul primar privind cel mai bun răspuns general al angiomiolipomului au fost conforme cu ratele celui mai bun răspuns general 41,8% (II 95%: 30,8, 53,4) pentru brațul de tratament Votubia comparativ cu 0% (II 95%: 0,0, 9,0) pentru brațul de tratament placebo ( $p < 0,0001$ ) (Tabelul 4).

Pacienților tratați inițial cu placebo li s-a permis să treacă la everolimus la momentul progresiei angiomiolipomului și la recunoașterea faptului că tratamentul cu everolimus a fost superior tratamentului cu placebo. La momentul analizei finale (4 ani de la randomizarea ultimului pacient), durata mediană de expunere la everolimus a fost de 204,1 săptămâni (interval 2 la 278). Rata celui mai bun răspuns general la nivelul angiomiolipomului crescuse la 58,0% (Î 95%: 48,3, 67,3), cu o rată a bolii stabile de 30,4% (Tabelul 4).

La pacienții tratați cu everolimus în timpul studiului, nu au fost raportate cazuri de nefrectomie asociată angiomiolipomului. A fost raportat un singur caz de embolie renală.

**Tabelul 4** EXIST-2 – Răspuns la nivelul angiomiolipomului

	Analiză primară <sup>3</sup>			Analiză finală <sup>4</sup>
	Votubia n=79	Placebo n=39	Valoare p	Votubia n=112
<b>Analiza primară</b>				
<b>Rată de răspuns la nivelul angiomiolipomului<sup>1,2</sup> – %</b>	<b>41,8</b>	<b>0</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	58,0
Î 95%	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
<b>Cel mai bun răspuns general la nivelul angiomiolipomului – %</b>				
Răspuns	41,8	0		58,0
Boală stabilă	40,5	79,5		30,4
Progresie	1,3	5,1		0,9
Neevaluabil	16,5	15,4		10,7

<sup>1</sup> Conform evaluării radiologice centrale independente

<sup>2</sup> Răspunsurile de la nivelul angiomiolipomului au fost confirmate cu un examen computer tomograf efectuat de două ori. Răspunsul a fost definit ca:  $\geq 50\%$  reducere a sumei volumului angiomiolipomului comparativ cu volumul inițial, plus absența unui nou angiomiolipom  $\geq 1,0$  cm cel mai mare diametru, plus absența creșterii volumului renal  $> 20\%$  din cea mai mică valoare, plus absența sângerării de grad  $\geq 2$  aferentă angiomiolipomului.

<sup>3</sup> Analiza primară pentru perioadă dublu oarbă

<sup>4</sup> Analiza finală include pacienții care au trecut de la grupul în care s-a administrat placebo; durata mediană de expunere la everolimus a fost de 204,1 săptămâni

S-au observat efecte consecvente ale tratamentului asupra ratei de răspuns a angiomiolipomului la toate subgrupele evaluate (și anume cu administrare de antiepileptice inductoare enzimatică comparativ cu fără administrare de antiepileptice inductoare enzimatică, sex, vârstă și rasă) la analiza primară a eficacității.

La analiza primară, reducerea volumului angiomiolipomului s-a îmbunătățit direct proporțional cu durata de administrare a tratamentului cu Fotuvia. În săptămânile 12, 96 și 192, au fost observate reduceri ale volumului cu  $\geq 30\%$  la 75,0%, 80,6% și 85,2% dintre pacienții tratați. În mod similar, în aceleași intervale de timp, au fost observate reduceri ale volumului cu  $\geq 50\%$  la 44,2%, 63,3% și 68,9% dintre pacienții tratați.

Timpul median până la progresia angiomiolipomului a fost de 11,4 luni în brațul placebo și nu a fost atins în brațul everolimus (RR 0,08%; ÎI 95%: 0,02, 0,37; p<0,0001). Progresiile au fost observate la 3,8% dintre pacienți în brațul everolimus comparativ cu 20,5% în brațul placebo. Ratele estimate de absență a progresiei, la 6 luni, au fost 98,4% pentru brațul everolimus și 83,4% pentru brațul placebo. La analiza finală, nu s-a atins timpul median până la progresia angiomiolipomului. Progresii ale angiomiolipomului au fost observate la 14,3% dintre pacienți. Ratele estimate fără progresie a angiomiolipomului la 24 luni și 48 luni au fost de 91,6%, respectiv 83,1%.

La analiza primară, au fost observate rate de răspuns privind leziunile cutanate de 26,0% (ÎI 95%: 16,6, 37,2) în cadrul brațului de tratament Votubia și 0% (ÎI 95%: 0,0, 9,5) în cadrul brațului de tratament pentru placebo (p=0,0002). La analiza finală, rata de răspuns la nivelul leziunilor cutanate crescuse la 68,2% (9ÎI 5%: 58,5, 76,9), un singur pacient raportând un răspuns clinic complet, confirmat, la nivelul leziunilor cutanate. Niciun pacient nu a prezentat progresia bolii la cel mai bun răspuns.

Într-o analiză exploratorie a pacienților cu CST cu angiomiolipom, care aveau și ASCG, rata de răspuns a ASCG (proporția de pacienți cu o reducere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială a volumelor țintă ale leziunilor în absența progresiei) a fost de 10,3% în brațul de tratament cu everolimus în analiza primară (comparativ cu lipsa răspunsurilor raportate la 13 pacienți randomizați pentru a li se administra placebo, cu o leziune ASCG la momentul inițial) și a crescut la 48,0% la analiza finală.

Analiza ulterioară a subgrupelor din cadrul EXIST-2 (studiul CRAD001M2302), efectuate la momentul analizei primare, a demonstrat că rata de răspuns privind angiomiolipomul a scăzut sub pragul de 5 ng/ml (Tabelul 5).

**Tabelul 5** EXIST-2 – Rate de răspuns privind angiomiolipomul după criteriul categoriei  $C_{min}$  și medie de timp, la analiza primară

Categorie $C_{min}$ și medie de timp	Număr de pacienți	Rată de răspuns	Interval de încredere 95%
$\leq 5$ ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
$> 5$ ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Diferența <sup>1</sup>		-0,224	-0,475, 0,027

<sup>1</sup> Diferența este „ $\leq 5$  ng/ml” minus „ $> 5$  ng/ml”

#### ASCG asociat cu CST

##### *Studiu de fază III la pacienții cu ASCG*

EXIST-1 (Studiul CRAD001M2301), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind Votubia comparativ cu placebo, a fost derulat la pacienți cu ASCG, indiferent de vârstă. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie Votubia, fie placebo. Pentru participarea la studiu, a fost necesară prezența a cel puțin o leziune ASCG  $\geq 1,0$  cm în diametrul cel mai mare, folosindu-se RMN (pe baza evaluării radiologice locale). Suplimentar, pentru participarea la studiu, au fost necesare dovezi radiologice seriale ale creșterii ASCG, prezența unei noi leziuni ASCG  $\geq 1$  cm în diametrul cel mai mare sau hidroencefalie nou apărută sau agravată.

Criteriul de eficacitate final principal a fost rata de răspuns de la nivelul angiomiolipomului pe baza unei analize radiologice centrale independente. Analiza a fost stratificată după utilizarea antiepilepticelor inductoare enzimactice la randomizare (da/nu).

Criteriile secundare esențiale au inclus, în ordinea priorității, modificarea absolută a frecvenței totale a convulsiilor conform EEG-ului la 24 ore de la momentul inițial la săptămâna 24, timpul până la progresia angiomiolipoamelor și rata de răspuns a leziunilor cutanate.

A fost randomizat un total de 117 pacienți, 78 pentru a li se administra Votubia și 39 pentru a li se administra placebo. Cele două brațe de tratament au fost, în general, bine echilibrate în ceea ce privește criteriul demografic, caracteristicile inițiale ale bolii și antecedentele privind tratamentele anterioare pentru ASCG. În cadrul populației totale, 57,3% dintre pacienți au fost bărbați și 93,2% au fost caucazieni. Vârsta mediană pentru populația totală a fost de 9,5 ani (interval de vârstă pentru brațul de tratament Votubia: 1,0 până la 23,9; interval de vârstă pentru brațul de tratament placebo: 0,8 până la 26,6), 69,2% dintre pacienți aveau vârste între 3 și maximum 18 ani, iar 17,1% aveau vârsta sub 3 ani la înrolare.

Dintre pacienții înrolați, 79,5% aveau angiomiolipoame bilaterale, 42,7% prezentau  $\geq 2$  leziuni ASCG țintă, 25,6% creștere inferioară, 9,4% dovezi de invazie profundă parenchimală, 6,8% dovezi radiografice de hidroencefalie, iar 6,8% fuseseră supuși unor intervenții chirurgicale ASCG anterioare. 94,0% aveau leziuni cutanate la momentul inițial și 37,6% aveau leziuni de tipul angiomiolipomului renal țintă (cel puțin un ASCG  $\geq 1$  cm cu cel mai mare diametru).

Durata mediană a tratamentului din cadrul studiului orb a fost de 9,6 luni (interval: 5,5 până la 18,1) la administrat la pacienții cărora li s-a administrat Votubia și de 8,3 luni (interval: 3,2 până la 18,3) la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Rezultatele au indicat faptul că Votubia a fost superior placebo în ce privește criteriul primar privind cel mai bun răspuns general al angiomiolipomului ( $p < 0,0001$ ). Ratele de răspuns au fost de 34,6% (ÎI 95%: 24,2, 46,2) pentru brațul de tratament Votubia comparativ cu 0% (ÎI 95%: 0,0, 9,0) pentru brațul de tratament placebo (Tabelul 6). Suplimentar, toți cei 8 pacienți din brațul de tratament Votubia, care au prezentat dovezi radiografice de prezență a hidroencefaliei la momentul inițial, au prezentat o reducere a volumului ventricular.

Pacienților tratați inițial cu placebo li s-a permis să treacă la administrare de everolimus la momentul progresiei ASCG și la momentul recunoașterii faptului că tratamentul cu everolimus a fost superior celui cu placebo. Toți pacienții cărora li s-a administrat minimum o doză de everolimus au fost urmăriți până la întreruperea definitivă a administrării medicamentului sau până la finalizarea studiului. La momentul analizei finale, durata mediană a expunerii la acești pacienți a fost de 204,9 săptămâni (interval: 8,1 la 253,7). Rata celui mai bun răspuns total ASCG a crescut la 57,7% (ÎI 95%: 47,9, 67,0) la momentul analizei finale.

Niciun pacient nu a necesitat intervenție chirurgicală pentru ASCG pe durata acestui studiu.



**Tabelul 6** EXIST-1 – Răspunsul ASCG

	Analiza primară <sup>3</sup>			Analiza finală <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	valoarea p	Votubia N=111
Rata de răspuns ASCG <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
ÎI 95%	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
<b>Cel mai bun răspuns general ASCG - (%)</b>				
Răspuns	34,6	0		57,7
Boală stabilă	62,8	92,3		39,6
Progresie	0	7,7		0
Neevaluabil	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> conform evaluării radiologice centrale independente

<sup>2</sup> răspunsurile de la nivelul angiomiolipoamelor au fost confirmate cu un examen computer tomograf efectuat de două ori. Răspunsul a fost definit ca:  $\geq 50\%$  reducere a volumului angiomiolipomului comparativ cu volumul inițial, plus agravarea certă a leziunilor ASCG non-țintă, plus absența unui nou angiomiolipom  $\geq 1$  cm cel mai mare diametru, plus absența hidroencefaliei nou apărute sau agravate

<sup>3</sup> analiza primară pentru perioada dublu-oarbă

<sup>4</sup> analiza finală include pacienții care au trecut de la grupul în care s-a administrat placebo; durata mediană a expunerii la everolimus de 204,9 săptămâni

S-au observat efecte consecvente ale tratamentului asupra ratei de răspuns a angiomiolipomului la toate subgrupele evaluate (și anume cu administrare de antiepileptice inductoare enzimatică comparativ cu fără administrare de antiepileptice inductoare enzimatică, sex, și vârstă) la analiza primară.

În timpul perioadei dublu-oarbe, reducerea volumului ASCG a fost evidentă în primele 12 săptămâni de tratament cu *Votubia*: 29,7% (22/74) dintre pacienți au prezentat reduceri de  $\geq 50\%$  ale volumului și 73,0% (54/74) au prezentat reduceri de  $\geq 30\%$  ale volumului. Au fost evidente răspunsuri susținute: la săptămâna 24, 41,9% (31/74) dintre pacienți au prezentat reduceri de  $\geq 50\%$  și 78,4% (58/74) dintre pacienți au prezentat reduceri de  $\geq 30\%$  ale volumului ASCG.

La pacienții tratați cu everolimus (N=111) în cadrul studiului, inclusiv pacienții care au trecut de la grupul în care s-a administrat placebo, răspunsul tumoral, începând cu o perioadă de administrare a everolimusului de 12 săptămâni, a fost susținut la momente ulterioare. Procentul de pacienți care au prezentat reduceri de 50% ale volumului ASCG a fost de 45,9% (45/98) și 62,1% (41/66) în săptămânile 96 și 192 după începerea tratamentului cu everolimus. În mod similar, procentul de pacienți care au prezentat reduceri de minimum 30% ale volumului ASCG a fost de 71,4% (70/98) și 77,3% (51/66) în săptămânile 96 și 192 de la începerea tratamentului cu everolimus.

Analiza primului criteriu de evaluare final secundar esențial, modificarea frecvenței convulsiilor, a fost neconcludentă; astfel, în ciuda faptului că au fost observate rezultate pozitive pentru celelalte două criterii de evaluare finale secundare (timpul până la progresia ASCG și rata de răspuns a leziunilor cutanate), acestea nu pot fi declarate în mod oficial semnificative din punct de vedere statistic.

Timpul median până la progresia ASCG pe baza evaluării radiologice centrale nu a fost atins în niciunul dintre brațele de tratament. S-a observat progresie numai în brațul de tratament cu placebo (15,4%;  $p=0,0002$ ). Ratele estimate a absenței progresiei la 6 luni au fost de 100% pentru brațul *Votubia* și 85,7% pentru brațul placebo. Urmărirea de lungă durată a pacienților randomizați pentru a li se administra everolimus și a pacienților randomizați pentru a li se administra placebo, care ulterior au trecut la everolimus, au demonstrat răspunsuri durabile.

La momentul analizei primare, Votubia a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale răspunsului leziunilor cutanate ( $p=0,0004$ ), cu rate de răspuns de 41,7% (ÎI 95%: 30,2, 53,9) pentru brațul de tratament cu Votubia și 10,5% (ÎI 95%: 2,9, 24,8) pentru brațul placebo. La momentul analizei finale, rata leziunilor cutanate a crescut la 58,1% (ÎI 95%: 48,1, 67,7).

#### *Studiul de fază II la pacienții cu ASCG*

Un studiu prospectiv, deschis, cu braț unic de tratament, de fază II (Studiul CRAD001C2485), a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea Votubia la pacienți cu ASCG. Au fost necesare dovezi radiologice ale creșterii treptate a ASCG pentru includerea în studiu.

Modificarea volumului ASCG în timpul fazei principale de tratament cu durata de 6 luni, așa cum a fost evaluată prin intermediul unei evaluări radiologice centrale independente, a fost criteriul principal de evaluare a eficacității. După faza principală a tratamentului, pacienții au putut fi înrolați într-o extensie a studiului în care volumul ASCG a fost evaluat la fiecare 6 luni.

În total, 28 pacienți au fost tratați cu Votubia; vârsta mediană a fost de 11 ani (interval de la 3 la 34 ani), 61% de pacienți au fost de sex masculin, 86% de rasă caucaziană. Treisprezece pacienți (46%) au avut un ASCG secundar mai mic, inclusiv 12 în ventriculul contralateral.

Volumul ASCG primar a fost redus în luna 6 comparativ cu volumul inițial ( $p < 0,001$  [vezi Tabelul 7]). Niciun pacient nu a dezvoltat leziuni noi, nu a prezentat agravarea hidrocefaliei sau presiune intracraniană crescută și niciunul nu a necesitat rezecție chirurgicală sau alt tratament pentru ASCG.

**Tabelul 7 Modificarea volumului ASCG primar în timp**

Volumul ASCG (cm <sup>3</sup> )	Evaluare centrală independentă						
	Volum inițial n=28	Luna 6 n=27	Luna 12 n=26	Luna 24 n=24	Luna 36 n=23	Luna 48 n=24	Luna 60 n=23
<b>Volumul inițial al tumorii</b>							
Mediu (deviere standard)	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
Interval	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
<b>Reducere față de volumul inițial</b>							
Mediu (deviere standard)		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
Interval		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
<b>Reducere procentuală față de valoarea inițială, n (%)</b>							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Fără modificare		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Creștere		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Puterea statistică și consecvența analizei primare au fost susținute de:

- modificarea volumului ASCG primar conform evaluării investigatorului local ( $p < 0,001$ ), cu 75,0% și 39,3% dintre pacienți prezentând reduceri de  $\geq 30\%$  și, respectiv  $\geq 50\%$ .
- modificarea volumului total al ASCG conform evaluării centrale independente ( $p < 0,001$ ) sau evaluării investigatorului local ( $p < 0,001$ ).

Un pacient a întrunit criteriile prespecificate privind succesul tratamentului (reducere  $> 75\%$  a volumului ASCG), tratamentul din cadrul studiului fiind temporar întrerupt; totuși, reluarea procesului de creștere a ASCG a fost evidentă la următoarea evaluare la 4,5 luni, iar tratamentul a fost reinițiat.

Urmărirea pe termen lung până la o durată mediană de 67,8 luni (interval: 4,7 până la 83,2) a demonstrat o eficacitate susținută.

#### Alte studii

Stomatita este reacția adversă cel mai frecvent raportată la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.4 și 4.8). Într-un studiu cu braț unic de tratament, după punerea pe piață, la femei cu cancer mamar, în stadiu avansat, la post-menopauză (N=92), a fost administrat tratament topic cu o soluție orală, fără alcool, cu dexametazonă 0,5 mg/5 ml, ca apă de gură (de 4 ori pe zi, zilnic, în primele 8 săptămâni de tratament), la pacienți la momentul începerii tratamentului cu Afinitor (everolimus, 10 mg/zi) plus exemestan (25 mg/zi) pentru a reduce incidența și severitatea stomatitei. Incidența stomatitei de grad  $\geq 2$  la 8 săptămâni a fost de 2,4% (n=2/85 paciente evaluabile), adică inferioară incidenței înregistrată anterior. Incidența stomatitei de grad 1 a fost 18,8% (n=16/85) și nu au fost raportate cazuri de stomatită de grad 3 sau 4. Profilul general de siguranță din acest studiu a corespuns celui stabilit pentru everolimus în context oncologic și al TSC, cu excepția unei frecvențe ușor ridicate a candidozei orale, care a fost raportată la 2,2% (n=2/92) dintre pacienți.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Votubia la toate subgrupele de copii și adolescenți în angiomiolipom (vezi pct. 4.2. pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Votubia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în epilepsia refractară asociată cu complexul sclerozei tuberoase (vezi pct. 4.2. pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, concentrațiile maxime ale everolimus ( $C_{max}$ ) sunt atinse într-un interval de timp median de 1 oră după administrarea zilnică de 5 și 10 mg everolimus în condiții de repaus alimentar sau cu o gustare fără grăsimi.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg. Everolimus este un substrat și un inhibitor moderat al gp-P.

### Efectul alimentelor

La subiecții sănătoși, mesele bogate în grăsimi au redus expunerea sistemică la Votubia 10 mg comprimate (măsurată prin intermediul ASC) cu 22% și concentrația sanguină maximă  $C_{max}$  cu 54%. Mesele cu un conținut scăzut în grăsimi au redus ASC cu 32% și  $C_{max}$  cu 42%.

La subiecții sănătoși care iau o doză unică de 9 mg (3 x 3 mg) Votubia comprimate pentru dispersie orală, mesele bogate în grăsimi au redus ASC cu 11,7% și concentrația sanguină maximă  $C_{max}$  cu 59,8%. Mesele cu conținut scăzut de grăsimi au redus ASC cu 29,5% și  $C_{max}$  cu 50,2%.

Cu toate acestea, alimentele nu au niciun efect vizibil asupra profilului concentrație-timp după etapa de absorbție, la 24 ore de la administrarea dozei, indiferent de forma de dozare.

#### Biodisponibilitate/bioechivalență relativă

În cadrul unui studiu privind biodisponibilitatea relativă,  $ASC_{0-inf}$  a 5 comprimate a câte 1 mg everolimus, la administrarea acestora sub formă de suspensie în apă, a fost echivalentă cu cea a 5 comprimate a câte 1 mg everolimus, administrate sub formă de comprimate intacte, iar  $C_{max}$  al 5 comprimate a câte 1 mg everolimus administrate în suspensie a reprezentat 72% din 5 comprimate a câte 1 mg everolimus administrate sub formă de comprimate intacte.

În cadrul unui studiu privind bioechivalența,  $ASC_{0-inf}$  al unui comprimat 5 mg pentru dispersie orală, la administrarea sub formă de suspensie în apă, a fost echivalent cu cea a 5 comprimate intacte a câte 1 mg everolimus, iar  $C_{max}$  al comprimatului 5 mg pentru dispersie în apă sub formă de suspensie a reprezentat 64% din cel al 5 comprimate intacte a câte 1 mg everolimus.

#### Distribuție

Raportul sânge/plasmă al everolimus, care este dependent de concentrație în intervalul 5-5000 ng/ml, este de 17% până la 73%. Aproximativ 20% din concentrația de everolimus din sânge se regăsește în compartimentul plasmatic la pacienții cu cancer cărora li se administrează Votubia 10 mg pe zi. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 74% atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat,  $V_d$  a fost de 191 l pentru compartimentul central aparent și de 517 l pentru compartimentul periferic aparent.

Studiile non-clinice efectuate la șobolan indică:

- O captare rapidă a everolimusului la nivelul creierului, urmată de un eflux lent
- Metaboliții radioactivi ai [3H]everolimus nu traversează în mod semnificativ bariera creier-sânge
- O penetrare dependentă de doză a everolimusului la nivelul creierului, conformă ipotezei saturației pompei de eflux prezentă la nivelul celulelor endoteliale capilare de la nivelul creierului
- Administrarea concomitentă a inhibitorului PgP, ciclosporină, crește nivelul expunerii la everolimus a cortexului, conform cu inhibarea PgP la nivelul barierei creier-sânge.

Nu există date clinice privind distribuția everolimusului la nivelul creierului uman. Studiile non-clinice la șobolan au demonstrat distribuția la nivelul creierului în urma administrării atât intravenoase, cât și pe cale orală.

#### Metabolizare

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și gp-P. După administrarea orală, everolimus este principala componentă circulantă din sânge la om. S-au detectat șase metaboliți principali ai everolimus în sânge la om, incluzând trei metaboliți monohidroxilați, doi produși de hidroliză cu inel deschis și un conjugat de fosfatidilcolină al everolimus. Acești metaboliți au fost, de asemenea, identificați la speciile de animale folosite în studiile de toxicitate și au prezentat o activitate de aproximativ 100 ori mai redusă decât everolimus. Prin urmare, se consideră că everolimus contribuie la cea mai mare parte a activității farmacologice totale.

## Eliminare

Raportul Cl/F mediu al everolimus după o doză zilnică de 10 mg la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat a fost de 24,5 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al everolimus este de aproximativ 30 ore.

Nu au fost efectuate studii specifice privind eliminarea la pacienții cu cancer; totuși, sunt disponibile date din studii efectuate la pacienți cu transplant. După administrarea unei doze unice de everolimus marcat radioactiv în asocieră cu ciclosporină, 80% din radioactivitate a fost recuperată din materiile fecale, în timp ce 5% s-a excretat în urină. Substanța părinte nu a fost detectată în urină sau materiile fecale.

## Farmacocinetica la starea de echilibru

După administrarea everolimus la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat,  $ASC_{0-\tau}$  la starea de echilibru a fost proporțională cu doza în intervalul de doze zilnice de 5-10 mg. Starea de echilibru a fost atinsă după 2 săptămâni.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg.  $t_{max}$  este atins la 1-2 ore după administrarea dozei. A existat o corelație semnificativă între  $ASC_{0-\tau}$  și concentrația minimă înainte de administrarea dozei următoare, la starea de echilibru.

## Grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență hepatică*

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica Votubia au fost evaluate în cadrul a două studii în care s-a administrat o doză orală unică de Votubia comprimate la 8 și 34 de subiecți adulți cu funcție hepatică modificată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală.

În primul studiu,  $ASC$  medie a everolimus la 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a fost de două ori mai mare decât cea a 8 pacienți cu funcție hepatică normală.

În al doilea studiu efectuat la 34 pacienți cu funcție hepatică afectată diferit comparativ cu subiecții normali, a avut loc o creștere de 1,6 ori, 3,3 ori și 3,6 ori a expunerii (și anume  $ASC_{0-inf}$ ) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B), respectiv severă (Child-Pugh C).

Simulările privind farmacocinetica dozelor multiple susțin recomandările privind dozarea la subiecții cu insuficiență hepatică în funcție de status-ul Child-Pugh.

Pe baza rezultatelor din cadrul celor două studii, ajustarea dozei se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Insuficiență renală*

Într-o analiză de farmacocinetică populațională la 170 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, nu s-a detectat nicio influență semnificativă a clearance-ului creatininei (25-178 ml/min.) asupra raportului Cl/F al everolimus. Insuficiența renală posttransplant (clearance-ul creatininei cuprins în intervalul 11-107 ml/min.) nu a afectat farmacocinetica everolimus la pacienții cu transplant.

### Copii și adolescenți

La pacienții cu ASCG, everolimus  $C_{\min}$  a fost, cu aproximație, proporțional cu doza în intervalul de dozare între 1,35 mg/m<sup>2</sup> și 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

La pacienții cu ASCG, valorile  $C_{\min}$  medii geometrice normalizate la doza în mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu vârsta sub < 10 ani și cu vârste între 10 și 18 ani au fost mai mici cu 54%, respectiv 40%, decât cele observate la adulți (cu vârsta peste 18 ani), sugerând faptul că clearance-ul everolimusului a fost mai mare la pacienții mai tineri. Date limitate la pacienții cu vârsta sub 3 ani (n=13) indică faptul că clearance-ul normalizat în funcție de MS este aproximativ dublu la pacienții cu o MS redusă (MS de 0,556 m<sup>2</sup>) față de adulți. Prin urmare, se presupune că starea de echilibru poate fi atinsă mai devreme la pacienții cu vârsta sub 3 ani (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele).

Farmacocinetica everolimusului nu a fost studiată la pacienții cu vârsta sub 1 an. Cu toate acestea, s-a raportat că activitatea CYP3A4 este redusă la naștere și crește în timpul primului an de viață, ceea ce ar putea afecta clearance-ul la această categorie de pacienți.

O analiză farmacocinetică populațională care a inclus 111 pacienți cu ASCG cu vârsta cuprinsă între 1,0 și 27,4 ani (incluzând 18 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani, cu SC cuprinsă între 0,42 m<sup>2</sup> și 0,74 m<sup>2</sup>) a evidențiat faptul că clearance-ul normalizat în funcție de SC este, în general, mai mare la pacienții mai tineri. Simulările de modele farmacocinetice populaționale au arătat că ar fi necesară o doză inițială de 7 mg/m<sup>2</sup> pentru a obține  $C_{\min}$  situat în intervalul 5 până la 15 ng/ml la pacienții cu vârste sub 3 ani. Prin urmare, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani cu ASCG (vezi pct. 4.2), este recomandată o doză inițială mai mare de 7 mg/m<sup>2</sup>.

### Pacienți vârstnici

În cadrul unei evaluări farmacocinetice populaționale la pacienți cu cancer, nu s-a detectat nicio influență semnificativă a vârstei (27-85 ani) asupra clearance-ului oral al everolimus.

### Etnie

Clearance-ul oral (Cl/F) este similar la pacienți cu cancer de origine japoneză și caucazieni cu funcții hepatice similare. Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, clearance-ul oral (Cl/F) este, în medie, cu 20% mai mare la pacienți de culoare cu transplant.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul de siguranță non-clinică al everolimus a fost evaluat la șoareci, șobolani, porci pitici, maimuțe și iepuri. Principalele organe țintă au fost aparatele reproducătoare la masculi și femele (degenerare tubulară testiculară, conținut spermatic redus în epididim și atrofie uterină) la mai multe specii; plămâni (număr crescut de macrofage alveolare) la șobolan și șoarece; pancreas (degranularea și apariția de vacuole în celulele exocrine la maimuțe, respectiv porci pitici și degenerarea celulelor producătoare de insulină la maimuțe) și ochii (opacități ale liniei de sutură lenticulare anterioare) doar la șobolani. Au fost observate modificări renale minore la șobolan (exacerbarea lipofuscinei asociate vârstei în epiteliul tubular, creșteri ale incidenței hidronefrozei) și șoarece (exacerbarea leziunilor de fond). Nu au existat indicii de toxicitate renală la maimuțe sau porci pitici.

Everolimus a părut să exacerbeze spontan bolile de fond (miocardită cronică la șobolani, infecție cu virusul Coxsackie (al anginei herpetice) a plasmei și inimii la maimuțe, infestare coccidiană a tractului gastrointestinal la porci pitici, leziuni cutanate la șoareci și maimuțe). Aceste rezultate au fost, în general, observate la niveluri de expunere sistemică în intervalul de expunere terapeutică sau superioare, cu excepția rezultatelor la șobolani, care s-au produs la niveluri de expunere inferioare celei terapeutice din cauza unei distribuții tisulare mari.

În cadrul unui studiu de evaluare a efectelor asupra fertilității la masculii de șobolani, morfologia testiculară a fost afectată la doze de 0,5 mg/kg și peste, iar motilitatea spermatozoizilor, numărul spermatozoizilor și concentrațiile plasmatice de testosteron au fost diminuate la doze de 5 mg/kg, care s-au aflat în intervalul de expunere terapeutică și care au cauzat o reducere a fertilității masculilor. Au existat dovezi de reversibilitate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, fertilitatea nu a fost afectată. Cu toate acestea, dozele orale de everolimus la șobolani femele, la o doză de  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximativ 4% din  $ASC_{0-24h}$  la pacienții cărora li se administrează doza zilnică de 10 mg), au determinat creșteri ale pierderii pre-implant.

Everolimus a traversat placenta și s-a dovedit toxic pentru fetus. La șobolani, everolimus a cauzat toxicitate embrionară/fetală la un nivel de expunere sistemică sub nivelul terapeutic. Aceasta s-a manifestat sub formă de mortalitate și greutate fetală redusă. Incidența variațiilor și malformațiilor scheletice (de exemplu despicătură a sternului) a fost crescută la doze de 0,3 și 0,9 mg/kg. La iepuri, embriotoxicitatea a fost evidentă printr-o creștere a resorbțiilor tardive.

În studiile privind toxicitatea la șobolani tineri, toxicitatea sistemică a inclus scădere ponderală, consum redus de hrană și atingerea întârziată a unor repere de dezvoltare, cu recuperare completă sau parțială la întreruperea dozei. Cu posibila excepție a efectelor specifice șobolanilor la nivelul cristalinului (caz în care animalele tinere au părut mai sensibile), se pare că nu există nicio diferență semnificativă în ce privește sensibilitatea animalelor tinere la reacțiile adverse ale everolimus comparativ cu animalele adulte. Studiul privind toxicitatea la maimuțele tinere nu a evidențiat nicio toxicitate relevantă.

Studiile privind genotoxicitatea care au vizat criteriile de genotoxicitate relevante nu au evidențiat semne de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea everolimus timp de până la 2 ani nu a indicat niciun potențial oncogen la șoareci și șobolani până la dozele maxime, respectiv de 4,3 și 0,2 ori expunerea clinică estimată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxitoluen butilat (E 321)  
Stearat de magneziu  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză  
Crospovidonă tip A  
Lactoză anhidră

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister doză unitară, din aluminiu/poliamidă/aluminiu/PVC care conține 10 x 1 comprimate.

### Votubia 2,5 mg comprimate

Cutii cu 10 x 1, 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

### Votubia 5 mg comprimate

Cutii cu 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

### Votubia 10 mg comprimate

Cutii cu 10 x 1, 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Nu se cunoaște măsura absorbției everolimus prin expunere topică. Prin urmare, aparținătorilor li se recomandă să evite contactul cu suspensia. Aceștia trebuie să se spele bine pe mâini înainte și după prepararea suspensiei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Votubia 2,5 mg comprimate

EU/1/11/710/001-003

### Votubia 5 mg comprimate

EU/1/11/710/004-005

### Votubia 10 mg comprimate

EU/1/11/710/006-008



## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 septembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală  
Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală  
Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală  
Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 1 mg.

#### *Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține lactoză 0,98 mg.

### Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 2 mg.

#### *Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține lactoză 1,96 mg.

### Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 3 mg.

#### *Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține lactoză 2,94 mg.

### Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 5 mg.

#### *Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține lactoză 4,90 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat pentru dispersie orală.

### Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 7,1 mm diametru, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „D1” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

### Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 9,1 mm diametru, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „D2” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

### Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 10,1 mm diametru, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „D3” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

### Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 12,1 mm diametru, cu o margine fațetată și fără linie mediană, marcate cu „D5” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Convulsii refractare asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST)

Votubia este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror convulsii refractare, cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST).

#### Astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST)

Votubia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți și copii și adolescenți cu astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST), care necesită intervenție terapeutică, dar care nu pot fi supuși intervenției chirurgicale.

Dovezile se bazează pe analiza modificării volumului ASCG. Alt beneficiu clinic, precum ameliorarea simptomelor asociate bolii, nu a fost demonstrat.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu *Votubia* trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu CST și monitorizarea terapeutică a medicamentelor.

#### Doze

Poate fi necesară creșterea treptată atentă a dozei pentru a obține efectul terapeutic optim. Dozele care vor fi tolerate și eficace variază de la caz la caz. Tratamentul antiepileptic concomitent poate influența metabolizarea everolimusului și poate contribui la această variație (vezi pct. 4.5).

Dozarea se face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:

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

#### *Doza inițială și concentrațiile țintă în ASCG asociat cu CST*

Doza inițială recomandată de *Votubia* pentru tratamentul pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m<sup>2</sup>. În funcție de simulările de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani se recomandă o doză inițială mai mare de 7 mg/m<sup>2</sup>. Se pot combina diverse doze de *Votubia* comprimate pentru dispersie orală pentru a se obține doza dorită.

Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani și a celor cu insuficiență hepatică (vezi pct. „Insuficiență hepatică” de mai jos și punctul 5.2).

#### *Doza inițială și concentrațiile țintă în convulsii refractare asociate CST*

Doza inițială de Votubia recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în Tabelul 1. Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de Votubia comprimate pentru dispersie orală.

**Tabelul 1 Doza inițială de Votubia la pacienții cu Convulsii refractare asociate CST**

<b>Vârsta</b>	<b>Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP</b>	<b>Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP</b>
<6 ani	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 ani	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. „Insuficiență hepatică” de mai jos și pct. 5.2).

#### Monitorizarea dozei

Concentrațiile plasmatice de everolimus în sângele integral trebuie să fie evaluate la minimum 1 săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrații plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în intervalul țintă pentru obținerea eficacității optime, în funcție de tolerabilitate.

#### Creșterea treptată a dozei

Doza individualizată trebuie titrată crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă:

$$\text{Noua doză de everolimus} = \text{doza curentă} \times (\text{concentrația țintă} / \text{concentrația curentă})$$

Spre exemplu, doza curentă a unui pacient în funcție de suprafața corporală este de 4 mg, cu o concentrație la starea de echilibru de 4 ng/ml. Pentru a se atinge concentrația țintă peste limita inferioară a C<sub>min</sub> de 5 ng/ml, de exemplu, 8 ng/ml, noua doză de everolimus va fi 8 mg (o creștere de 4 mg față de doza zilnică curentă).

#### Monitorizarea de lungă durată

La pacienții cu CST care au ASCG, volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Votubia, cu ajustări ulterioare ale dozei, având în vedere modificările volumului ASCG, concentrația minimă corespunzătoare și tolerabilitatea.

La pacienții cu CST care au ASCG și pacienții cu CST și convulsii refractare, odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.

### Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

Tratarea reacțiilor adverse suspectate, severe sau intolerabile, poate necesita reducerea dozei și/sau întreruperea temporară a tratamentului cu Votubia. Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

Tabelul 2 sintetizează recomandările privind reducerea dozei în tratarea reacțiilor adverse specifice (vezi și pct. 4.4).

**Tabelul 2    Recomandări privind ajustarea dozei de Votubia**

<b>Reacție adversă</b>	<b>Severitate<sup>1</sup></b>	<b>Ajustarea dozei de Votubia</b>
Pneumonită neinfecțioasă	Gradul 2	Se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor până la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Se întrerupe definitiv tratamentul dacă nu are loc recuperarea în maximum 4 săptămâni.
	Gradul 3	Se întrerupe administrarea Votubia până la dispariția simptomelor până la gradul $\leq 1$ . Se va avea în vedere reînceperea administrării Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
Stomatită	Gradul 2	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Dacă reapare stomatită de gradul 2, se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
Alte toxicități non-hematologice (cu excepția evenimentelor metabolice)	Gradul 2	Dacă toxicitatea este tolerabilă, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă toxicitatea devine intolerabilă, întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză. Dacă toxicitatea devine intolerabilă, întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ . Se va avea în vedere reînceperea administrării Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.

Evenimente metabolice (de exemplu, hiperglicemie, dislipidemie)	Gradul 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3	Înteruperea temporară a dozei. Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
Trombocitopenie	Gradul 2 (<75, $\geq 50 \times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză.
	Gradul 3 & 4 (<50 $\times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
Neutropenie	Gradul 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3 (<1, $\geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la aceeași doză.
	Gradul 4 (<0,5 $\times 10^9/l$ )	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
Neutropenie febrilă	Gradul 3	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad $\leq 2$ ( $\geq 1.25 \times 10^9/l$ ) și până la dispariția febrei. Se reîncepe administrarea Votubia la o doză cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv administrarea Votubia.
<sup>1</sup> Stabilirea gradelor s-a efectuat pe baza Criteriilor privind Terminologia Comună pentru Reacții Adverse (CTCAE) v3.0 ale Institutului Național pentru Cancer (NCI).		

#### Monitorizarea terapeutică a medicamentului

Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este **necesară**. Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inhibitori CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5) sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh) (vezi „Insuficiență hepatică” mai jos și pct. 5.2). Concentrațiile minime trebuie evaluate la 2 până la 4 săptămâni de la inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori CYP3A4 (vezi pct. 4.4 și 4.5) deoarece trebuie avută în vedere perioada de degradare naturală a enzimelor induse. Când este posibil, pe întreaga durată a tratamentului, trebuie să se utilizeze aceleași teste de laborator pentru monitorizarea terapeutică a medicamentului.

#### *Trecerea de la o formă farmaceutică la alta*

Votubia este disponibil în două forme farmaceutice: comprimate și comprimate pentru dispersie orală. Votubia comprimate și Votubia comprimate pentru dispersie orală **nu** se vor administra unul în locul celuilalt. Cele două forme farmaceutice nu trebuie combinate pentru a se obține doza dorită. Trebuie administrată aceeași formă farmaceutică în mod consecvent, după cum este necesar pentru indicația tratată.

Când se trece de la o formă farmaceutice la alta, doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus

trebuie evaluată la minimum 1 săptămână (vezi „Monitorizarea terapeutică a medicamentului” de mai sus).

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

#### Insuficiență hepatică

Pacienți cu vârsta sub 18 ani:

Votubia nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani cu ASCG sau convulsii refractare și insuficiență hepatică.

Pacienți cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă:

- Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A): 75% din doza inițială recomandată calculată pe baza SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație)
- Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B): 50% din doza inițială recomandată calculată pe baza SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație)
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C): nerecomandată

Concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la minimum 1 săptămână după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh). *Votubia* este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, nu trebuie să se depășească 25% din doza calculată în funcție de SC (rotunjită până la cea mai apropiată concentrație).

#### Copii și adolescenți

Siguranța, eficacitatea și profilul farmacocinetic ale *Votubia* la copii cu vârsta sub 1 an, cu CST, care au ASCG, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Siguranța, eficacitatea și profilul farmacocinetic al *Votubia* la copii cu vârsta sub 2 ani cu CST și convulsii refractare nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Rezultatele studiilor clinice nu au evidențiat un impact al *Votubia* asupra creșterii și dezvoltării la vârsta adolescenței.

### Mod de administrare

*Votubia* trebuie administrat oral o dată pe zi, la aceeași oră, în mod consecvent cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

*Votubia* comprimate pentru dispersie orală vor fi administrate numai sub formă de suspensie și nu trebuie înghițite întregi, mestecate sau sfărâmate. Suspensia poate fi pregătită fie într-o seringă pentru administrare orală, fie într-un pahar mic. Trebuie să se asigure administrarea dozei întregi.

Suspensia se administrează imediat după preparare. Dacă nu se administrează în 30 minute de la preparare, când se utilizează o seringă pentru administrare orală, sau 60 minute când se administrează un pahar mic, suspensia trebuie aruncată și trebuie preparată o nouă suspensie (vezi pct. 6.3). Se va utiliza numai apă pentru dizolvare.

Pentru detalii suplimentare privind manipularea, vezi pct. 6.6.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Pneumonită neinfecțioasă

Pneumonita neinfecțioasă este un efect de clasă al derivaților de rapamicină, inclusiv everolimus. S-a raportat pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boală pulmonară interstițială) foarte frecvent la pacienții cărora li se administrează everolimus pentru tratamentul carcinomului celular renal în stadiu avansat (CCR) (vezi pct. 4.8). Unele cazuri au fost severe și, în rare ocazii, s-a observat evoluția spre deces. Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum ar fi hipoxie, revărsat pleural, tuse sau dispnee, și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice și alte cauze nemedicamentoase prin investigații adecvate. Infecțiile oportuniste, cum este pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), trebuie excluse în cadrul diagnosticului diferențial al pneumonitei neinfecțioase (vezi pct. „Infecții” mai jos). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome respiratorii noi sau agravante.

Pacienții care dezvoltă modificări radiologice ce sugerează pneumonită neinfecțioasă și prezintă puține simptome sau deloc pot continua tratamentul cu Votubia fără ajustarea dozei. Dacă simptomele sunt moderate, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului până la ameliorarea simptomelor. Poate fi indicată utilizarea de corticosteroizi. Tratamentul cu Votubia poate fi reinițiat cu o doză zilnică cu aproximativ 50% mai mică decât doza administrată anterior.

În cazurile în care simptomele de pneumonită neinfecțioasă sunt severe, tratamentul cu Votubia trebuie întrerupt și poate fi indicată utilizarea de corticosteroizi până la dispariția simptomelor clinice. Tratamentul cu Votubia poate fi reinițiat cu o doză zilnică cu aproximativ 50% mai mică decât doza administrată anterior în funcție de circumstanțele clinice individuale.

La pacienții care necesită administrarea de corticosteroizi pentru tratarea pneumonitei neinfecțioase, pot fi avute în vedere măsuri profilactice pentru pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC).

#### Infecții

Everolimus are proprietăți imunosupresoare și poate predispune pacienții la infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu germeni oportuniști (vezi pct. 4.8). Infecții localizate și sistemice, inclusiv pneumonie, alte infecții bacteriene, infecții micotice invazive, cum ar fi aspergiloza, candidoza sau pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC) și infecții virale, inclusiv reactivarea virusului hepatitic B, au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat everolimus. Unele dintre aceste infecții au fost severe (de exemplu, conducând la sepsis [inclusiv șoc septic], insuficiență respiratorie sau hepatică) și, ocazional, letale la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.8).

Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de riscul crescut de infecții la administrarea Votubia. Infecțiile preexistente trebuie tratate în mod corespunzător și vindecarea trebuie să fie completă înainte de inițierea tratamentului cu Votubia. În timpul administrării Votubia, fiți atenți la simptomele și semnele de infecție; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, instituiți prompt tratamentul corespunzător și aveți în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Votubia.

Dacă se stabilește un diagnostic de infecție micotică sistemică invazivă, tratamentul cu Votubia trebuie întrerupt imediat și definitiv, iar pacientul trebuie tratat prin terapie antifungică adecvată.



Au fost raportate cazuri de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), unele cu rezultat letal, la pacienții cărora li s-a administrat everolimus. PPJ/PPC poate fi asociată cu administrarea concomitentă de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare. Trebuie avute în vedere măsuri de profilaxie pentru PPJ/PPC când este necesară administrarea concomitentă de corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare.

### Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate manifestate prin simptome incluzând, dar nelimitându-se la anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem (de exemplu edemul căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără dificultăți de respirație), au fost observate la administrarea de everolimus (vezi pct. 4.3).

### Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, umflarea căilor aeriene sau limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

### Stomatită

Stomatita, inclusiv ulceratii ale cavității bucale și mucozită bucală, este cel mai frecvent raportată reacție adversă la pacienți tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Stomatita apare, în principal, în primele 8 săptămâni de tratament. Un studiu cu braț unic de tratament, efectuat la paciente cu cancer mamar, la post-menopauză, tratate cu Afinitor (everolimus) în asociere cu exemestan, a sugerat faptul că o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură, în primele 8 săptămâni de tratament, poate scădea incidența și severitatea stomatitei (vezi pct. 5.1). Prin urmare, tratamentul stomatitei poate include utilizarea profilactică (la adulți) și/sau terapeutică de tratamente locale, cum este o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură. Totuși, trebuie să se evite produsele care conțin alcool, peroxid de oxigen, iod și derivate din cimbru, deoarece acestea pot exacerba afecțiunea. Se recomandă monitorizarea și tratarea infecțiilor fungice, mai ales la pacienții care sunt tratați cu medicamente pe bază de steroizi. Nu trebuie să se utilizeze medicamente antifungice decât dacă s-a diagnosticat o infecție micotică (vezi pct. 4.5).

### Hemoragie

Au fost raportate cazuri grave de hemoragie, unele cu rezultat letal, la pacienții tratați cu everolimus în cadru oncologic. Nu au fost raportate cazuri grave de hemoragie renală în cadrul CST.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează Votubia, mai ales în timpul administrării concomitente cu substanțe active cunoscute a afecta funcția trombocitelor sau care pot crește riscul apariției hemoragiei, ca și la pacienții cu antecedente de hemoragii. Profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții trebuie să fie vigilenți pentru a detecta semne și simptome ale sângerărilor pe întreaga durată a tratamentului, mai ales dacă sunt combinați factori care contribuie la apariția sângerărilor.

### Episoade de insuficiență renală

Au fost observate cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu evoluție letală, la pacienți tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Funcția renală a pacienților trebuie monitorizată în special când pacienții prezintă factori de risc suplimentari care pot afecta și mai mult funcția renală.

## Analize de laborator și monitorizare

### Funcția renală

S-au raportat creșteri ale creatininemiei, de regulă, ușoare, și proteinurie la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv măsurarea concentrației de azot ureic sanguin (BUN), proteinuriei sau a creatininemiei înainte de inițierea tratamentului cu Votubia și periodic după aceea.

### Glicemie

A fost raportată hiperglicemie la pacienții care iau Votubia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorii glicemiei în condiții de repaus alimentar înainte de inițierea tratamentului cu Votubia și periodic după aceea. Se recomandă o monitorizare mai frecventă când Votubia este administrată concomitent cu alte medicamente care pot induce hiperglicemia. Când este posibil, trebuie obținut un control glicemic optim înainte de începerea tratamentului cu Votubia.

### Lipide plasmatic

S-a raportat dislipidemie (inclusiv hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie) la pacienții care iau Votubia. De asemenea, se recomandă monitorizarea valorilor colesterolului și trigliceridelor înainte de începerea tratamentului cu Votubia și, ulterior, periodic, împreună cu administrarea de tratament medical adecvat.

### Parametri hematologici

S-au raportat valori scăzute ale hemoglobinei, numărului de limfocite, neutrofile și trombocite la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete înainte de inițierea tratamentului cu Votubia și periodic după aceea.

## Interacțiuni

Trebuie să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gp-P). În cazul în care nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori **moderați** ai CYP3A4 și/sau ai gp-P, ajustări ale dozei de Votubia pot fi necesare (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori **puternici** ai CYP3A4 determină concentrații plasmatic foarte crescute de everolimus (vezi pct. 4.5). În prezent, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozele în această situație. Ca urmare, nu se recomandă tratamentul concomitent cu Votubia și inhibitori **puternici**.

Se recomandă precauție atunci când Votubia este utilizat concomitent cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic, din cauza posibilelor interacțiuni dintre medicamente. În cazul în care Votubia este utilizat concomitent cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu, pimoziid, terfenadină, astemizol, cisapridă, quinidină, derivați alcaloizi de secară cornută sau carbamazepină), pacientul trebuie monitorizat pentru identificarea reacțiilor adverse prezentate în informațiile despre substanța ce se administrează oral și reprezintă substrat al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

## Insuficiență hepatică

Utilizarea Votubia nu este recomandată la pacienți:

- **cu vârsta de 18 ani și peste această vârstă, care au ASCG sau convulsii refractare și insuficiență hepatică severă concomitentă (Child-Pugh C) dacă beneficiul posibil nu depășește riscul (vezi pct. 4.2 și 5.2).**
- **cu vârsta sub 18 ani, care au ASCG sau convulsii refractare și insuficiență hepatică concomitentă (Child-Pugh A, B și C) (vezi pct. 4.2 și 5.2).**

## Vaccinări

Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Votubia (vezi pct. 4.5). La pacienții copii și adolescenți care nu necesită tratament imediat, se recomandă finalizarea seriei de vaccinurilor vii administrate în copilărie înainte de începerea tratamentului, în conformitate cu recomandările locale privind tratamentul.

## Complicații legate de vindecarea rănilor

Afectarea vindecării rănilor este un efect de clasă ai derivaților de rapamicină, inclusiv Votubia. Ca urmare, este necesară precauție la utilizarea Votubia în perioada perioperatorie.

## Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază totală sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și, de asemenea, un substrat și inhibitor moderat al gp-P. Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a everolimus pot fi influențate de medicamente care afectează CYP3A4 și/sau gp-P. *In vitro*, everolimus este un inhibitor competitiv al CYP3A4 și un inhibitor mixt al CYP2D6.

Interacțiunile cunoscute și teoretice cu inhibitori și inductori selectați ai CYP3A4 și gp-P sunt enumerate în Tabelul 3 de mai jos.

### Inhibitori ai CYP3A4 și gp-P care cresc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau gp-P pot crește concentrațiile de everolimus din sânge prin reducerea metabolizării sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

### Inductori ai CYP3A4 și gp-P care reduc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inductori ai CYP3A4 sau gp-P pot reduce concentrațiile de everolimus din sânge, crescând metabolizarea sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

**Tabelul 3 Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus**

<b>Substanță activă după interacțiune</b>	<b>Interacțiune – Modificarea ASC/C<sub>max</sub> pentru everolimus Raportul mediei geometrice (interval observat)</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<b>Inhibitori puternici ai CYP3A4/gp-P</b>		
<b>Ketoconazol</b>	ASC ↑ de 15,3 ori (interval 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑ de 4,1 ori (interval 2,6-7,0)	Nu este recomandat tratamentul concomitent cu Votubia și inhibitori puternici.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Nu există studii. Se anticipează o creștere mare a concentrației de everolimus.	
<b>Telitromicină, claritromicină</b>		
<b>Nefazodonă</b>		

<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Inhibitori <i>moderați</i> ai CYP3A4/gp-P</b>		
<b>Eritromicină</b>	ASC ↑ de 4,4 ori (interval 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑ de 2,0 ori (interval 0,9-3,5)	Se recomandă precauție când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 sau inhibitori ai gp-P.
<b>Imatinib</b>	ASC ↑ de 3,7 ori C <sub>max</sub> ↑ de 2,2 ori	
<b>Verapamil</b>	ASC ↑ de 3,5 ori (interval 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑ de 2,3 ori (interval 1,3-3,8)	Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau al gp-P, reduceți doza cu aproximativ 50%. Poate fi necesară reducerea suplimentară a dozei pentru rezolvarea reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 4.4). Concentrațiile minime de everolimus trebuie evaluate la minimum 1 săptămână după adăugarea unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau gp-P. Dacă se întrerupe administrarea inhibitorului moderat, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 2 până la 3 zile (timpul mediu de eliminare pentru inhibitorii moderați cel mai frecvent folosiți) înainte ca doza de Votubia să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente. Concentrațiile de everolimus trebuie evaluate la minimum 1 săptămână mai târziu (vezi pct. 4.2 și 4.4)
<b>Ciclosporină orală</b>	ASC ↑ de 2,7 ori (interval 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑ de 1,8 ori (interval 1,3-2,6)	
<b>Fluconazol</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaronă</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
<b>Suc de grepfrut sau alte alimente care afectează CYP3A4/gp-P</b>	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută (efectul înregistrează o variație mare).	Trebuie evitate asocierile.
<b>Inductori <i>puternici și moderați</i> ai CYP3A4</b>		

<b>Rifampicină</b>	ASC ↓63% (interval 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (interval 10-70%)	<p>Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4.</p> <p>La pacienții cu ASCG la care li se administrează concomitent inductori puternici ai CYP3A4 poate fi necesară o doză mai mare de Votubia pentru a obține aceeași expunere ca și pacienții cărora nu li se administrează inductori puternici. Dozele trebuie crescute treptat pentru a obține concentrații de 5 până la 15 ng/ml conform informațiilor de mai jos.</p> <p>Pacienții cu convulsii cărora li se administrează concomitent inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, antiepileptice inductoare enzimactice, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină), la începutul tratamentului cu everolimus, necesită o doză inițială crescută pentru a obține concentrații de 5 până la 15 ng/ml (vezi Tabelul 1).</p> <p>La pacienții cărora nu li se administrează concomitent inductori puternici la începutul tratamentului cu everolimus, administrarea concomitentă poate necesita o doză crescută Votubia. În cazul în care concentrațiile sunt sub 5 ng/ml, doza zilnică poate fi crescută în trepte de 1 până la 4 mg, cu verificarea concentrației plasmatică și evaluarea tolerabilității înainte de creșterea dozei.</p> <p>Este posibil ca adăugarea unui alt inductor puternic să nu necesite o ajustare suplimentară a dozei. Se va evalua concentrația plasmatică a everolimus la 2 săptămâni de la inițierea administrării inductorului. Se va ajusta doza în trepte de 1 până la 4 mg, după cum este necesar pentru a menține concentrația plasmatică țintă.</p> <p>Este posibil ca întreruperea administrării unuia dintre multiplii inductori potenți CYP3A4 să nu necesite ajustarea suplimentară a dozei. Se va evalua concentrația plasmatică a everolimusului la</p>
--------------------	--	--

<b>Dexametazonă</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	2 săptămâni de la întreruperea unuia dintre multiplii inductori potenți CYP3A4.
<b>Antiepileptice (e.g. carbamazepină, fenobarbital, fenitoină)</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Dacă se întrerupe administrarea tuturor inductorilor puternici, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 3 până la 5 zile (perioada de timp rezonabilă pentru deinducerea semnificativă a enzimelor), înainte ca doza de Votubia să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente. Concentrațiile de everolimus trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni până la 4 săptămâni mai târziu deoarece trebuie avută în vedere perioada de degradare naturală a enzimelor induse (vezi pct. 4.2 și 4.4)
<b>Efavirenz, nevirapină</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
<b>Sunătoare (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Preparatele care conțin sunătoare nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu everolimus.

#### Medicamente a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de everolimus

Pe baza rezultatelor studiilor *in vitro*, concentrațiile sistemice obținute după administrarea de doze orale de 10 mg fac puțin probabilă inhibarea gp-P, CYP3A4 și CYP2D6. Totuși, inhibarea CYP3A4 și gp-P la nivel intestinal nu poate fi exclusă. Un studiu cu privire la interacțiunile dintre medicamente, efectuat la subiecți sănătoși, a demonstrat că administrarea concomitentă a unei doze orale de midazolam, un substrat sensibil al CYP3A, cu everolimus a determinat o creștere cu 25% a  $C_{max}$  și cu 30% a  $ASC_{(0-inf)}$  a midazolamului. Este probabil ca efectul să se datoreze inhibării CYP3A4 intestinale de către everolimus. Așadar, everolimus poate afecta biodisponibilitatea substanțelor administrate oral concomitent, ce reprezintă substraturi ale CYP3A4. Cu toate acestea, nu se anticipează un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la medicamente cu administrare sistemică ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4)

În EXIST-3 (studiul CRAD001M2304), everolimus a crescut concentrațiile plasmatiche predozare ale antiepilepticelor carbamazepină, clobazam și metabolitului clobazamului, N-desmetilclobazam, cu aproximativ 10%. Este posibil ca creșterea concentrațiilor predozare ale acestor antiepileptice să nu fie clinic semnificativă, dar pot fi avute în vedere ajustări ale dozelor de antiepileptice cu index terapeutic mic, de exemplu, carbamazepină. Everolimus nu are niciun impact asupra concentrațiilor predozare ale antiepilepticelor care sunt substraturi ale CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamat și zonisamid).

#### Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

#### Dietă ketogenică concomitentă

Efectul unei diete ketogenice poate fi mediat prin inhibarea mTOR. În absența datelor clinice, nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect supliment asupra reacțiilor adverse când everolimus este administrat în asociere cu o dietă ketogenică.

## Vaccinări

Răspunsul imun la vaccinare poate fi afectat și, ca urmare, vaccinarea poate fi mai puțin eficace în timpul tratamentului cu Votubia. Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Votubia. Exemple de vaccinuri vii sunt: vaccin gripal intranasal, vaccinuri rujeolic, urlian, rubeolic, vaccin poliomieltic oral, vaccin BCG (Bacilul Calmette-Guérin), vaccin împotriva febrei galbene, varicelei și febrei tifoide TY21a.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficacitate crescută (de exemplu o metodă contraceptivă orală, injectabilă sau hormonală sub formă de implant, fără conținut de estrogen, contraceptive pe bază de progesteron, histerectomie, ligaturarea trompelor uterine, abținerea completă, metode contraceptive de tip barieră, dispozitiv intrauterin [IUD] și/sau sterilizare la femei/bărbați) în timpul administrării everolimus și până la 8 săptămâni de la finalizarea tratamentului.

Pacienților de sex masculin nu trebuie să li se interzică să încerce să procreze.

### Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea everolimus la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv embriotoxicitate și fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut.

Everolimus nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă everolimus se elimină în laptele uman. Totuși, la șobolani everolimus și/sau metabolizii acestuia trec cu ușurință în lapte (vezi pct. 5.3). Ca urmare, femeile care utilizează everolimus nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

### Fertilitatea

Nu se cunoaște potențialul everolimus de a cauza infertilitate la pacienți de sex masculin și feminin; cu toate acestea, la pacienții de sex feminin au fost observate amenoree secundară și asociată dezechilibrului hormonului de stimulare foliculară (FSH)/hormonului luteinizat (LH) (vezi și pct. 5.3 pentru observații preclinice privind sistemele de reproducere masculin și feminin). Pe baza datele preclinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă de tratamentul cu everolimus (vezi pct. 5.3.).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Votubia poate avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă fatigabilitate în timpul tratamentului cu Votubia.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumat al profilului de siguranță

Trei studii randomizate, dublu-orbe, controlate placebo, pivotale, de fază III, incluzând perioade de tratament în regim dublu-orb și deschis, și un studiu de fază II, nerandomizat, deschis, cu braț unic de tratament, contribuie la profilul de siguranță al Votubia (n=612, incluzând 409 pacienți cu vârsta <18 ani; durata mediană a expunerii de 27,4 luni [interval 0,5 până la 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III, care a comparat tratamentul adjuvant cu expunere redusă și crescută la everolimus (interval expunere redusă [LT] de 3-7 ng/ml [n=117] și interval expunere crescută [HT] de 9-15 ng/ml [n=130]) comparativ cu placebo (n=119), la pacienții cu CST și convulsii refractare, cu debut parțial, cărora li se administrau 1 până la 3 antiepileptice. Durata mediană a perioadei în regim dublu-orb a fost de 18 săptămâni. Durata mediană cumulată a expunerii la Votubia (361 pacienți cărora li se administra minimum o doză de everolimus) a fost de 20,8 luni (interval 0,5 până la 37,9).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III, privind everolimus (n=79) comparativ cu placebo (n=39) la pacienții fie cu CST plus angiomiolipom renal (n=113), fie cu limfangioleiomiomatoză sporadică (LAM) plus angiomiolipom renal (n=5). Durata mediană a tratamentului în cadrul studiului orb a fost de 48,1 săptămâni (interval 2 la 115) pentru pacienții cărora li se administrează Votubia și 45,0 săptămâni (interval 9 la 115) pentru pacienții cărora li se administrează placebo. Durata mediană cumulată a expunerii la Votubia (112 pacienți care au luat cel puțin o doză de everolimus) a fost de 46,9 luni (interval 0,5 până la 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Acesta a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, de fază III, privind everolimus (n=78) comparativ cu placebo (n=39) la pacienții cu CST care au ASCG, indiferent de vârstă. Durata mediană a tratamentului din studiul orb a fost de 52,2 săptămâni (interval 24 la 89) pentru pacienții cărora li s-a administrat Votubia și 46,6 săptămâni (interval 14 la 88) pentru cei cărora li s-a administrat placebo. Durata mediană cumulată a expunerii la Votubia (111 pacienți care au luat cel puțin o doză de everolimus) a fost de 47,1 luni (interval 1,9 până la 58,3).
- **CRAD001C2485:** Acesta a fost un studiu prospectiv, deschis, cu braț unic de tratament, de fază II, privind everolimus administrat pacienților cu ASCG (n=28). Durata mediană a expunerii a fost de 67,8 luni (interval 4,7 la 83,2).

Sunt prezentate mai jos evenimentele adverse considerate a fi asociate cu utilizarea Votubia (reacții adverse), pe baza revizuirii și evaluării medicale a tuturor evenimentelor adverse raportate în studiile de mai sus.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență  $\geq 1/10$ ) provenite din datele centralizate privind siguranța sunt (în ordinea descrescătoare): stomatită, rinofaringită, febră, diaree, infecție a căilor respiratorii superioare, vărsături, tuse, cefalee, erupții cutanate tranzitorii, amenoree, acnee, menstruație neregulată, pneumonie, sinuzită, infecție a căilor urinare, faringită, apetit alimentar scăzut, fatigabilitate și hipercolesterolemie.

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-4 (incidență  $\geq 1\%$ ) au fost pneumonia, stomatita, amenoreea, neutropenia, pirexia, menstruația neregulată, celulita și hipofosfatemia. Gradele sunt conforme cu versiunea 3.0 și 4.03 a CTCAE.



## Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă incidența reacțiilor adverse bazate pe datele centralizate privind pacienții cărora li s-a administrat everolimus în cadrul celor trei studii CST (inclusiv faza dublu-orb și faza de extensie în regim deschis, unde este cazul). Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 4 Reacții adverse raportate studii CST**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte frecvente	Rinofaringită, infecție a căilor respiratorii superioare, pneumonie <sup>a</sup> , sinuzită, infecție a căilor urinare, faringită
Frecvente	Otită medie, celulită, faringită streptococică, gastroenterită virală, gingivită
Mai puțin frecvente	Herpes zoster, sepsis, bronșită virală
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	Anemie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, limfopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente	Hipersensibilitate
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut, hipercolesterolemie
Frecvente	Hipertrigliceridemie, hiperlipidemie, hipofosfatemie, hiperglicemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Insomnie, agresivitate, iritabilitate
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Cefalee
Frecvente	Disgeuzie
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Hipertensiune arterială, limfoedem
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Foarte frecvente	Tuse
Frecvente	Epistaxis, pneumonită
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Stomatită <sup>b</sup> , diaree, vărsături
Frecvente	Constipație, greață, durere abdominală, flatulență, durere orală, gastrită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii <sup>c</sup> , acnee
Frecvente	Xerodermie, dermatită acneiformă, prurit, alopecie
Mai puțin frecvente	Angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente	Rabdomioliză
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Proteinurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Foarte frecvente	Amenoree <sup>d</sup> , menstruații neregulate <sup>d</sup>
Frecvente	Menoragie, chist ovarian, hemoragie vaginală
Mai puțin frecvente	Menstruație întârziată <sup>d</sup>

<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Pirexie, fatigabilitate
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Concentrație crescută a lactat dehidrogenazei din sânge, concentrație crescută a hormonului luteinizant, scădere în greutate
Mai puțin frecvente	Nivel crescut al hormonului foliculostimulant din sânge
<sup>a</sup>	Include pneumonie cauzată de <i>Pneumocystis jirovecii</i> ( <i>carinii</i> ) (PPJ, PPC)
<sup>b</sup>	Include (foarte frecvent) stomatită, ulcerăție la nivelul cavității bucale, ulcerăție aftoasă; (frecvent) ulcerăție la nivelul limbii, ulcerăție la nivelul buzelor și (mai puțin frecvent) durere gingivală, glosită.
<sup>c</sup>	Include (foarte frecvent) erupții cutanate tranzitorii; (frecvent) erupții cutanate tranzitorii eritematoase și (mai puțin frecvent) erupții cutanate tranzitorii generalizate, eritem, erupții maculo-papulare, erupții maculare.
<sup>d</sup>	Frecvență bazată pe datele centralizate provenind de la un număr de femei cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 ani în timpul tratamentului.

### Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice, everolimus a fost asociat cu cazuri grave de reactivare a virusului hepatitic B, inclusiv deces. Reactivarea infecției este o reacție anticipată în perioadele de imunosupresie.

În studiile clinice și în cadrul raportărilor spontane după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de insuficiență renală (inclusiv deces), proteinurie și concentrații crescute ale creatininei plasmatică. Se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice, everolimus a fost asociat cu evenimente hemoragice. În cazuri rare, au fost observate rezultate letale în cadrul oncologic (vezi pct. 4.4). Nu au fost raportate cazuri grave de hemoragie renală în cadrul CST.

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ, PPC), unele cu rezultat letal (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse suplimentare relevante observate în studiile clinice de oncologie și provenite din raportări de după punerea pe piață au fost insuficiență cardiacă, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, vindecare afectată a rănilor și hiperglicemie.

În studiile clinice și raportările de după punerea pe piață a fost raportat angioedem, cu sau fără administrare concomitentă de inhibitori ECA (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

În studiul pivot de fază II, 22 dintre cei 28 pacienți cu ASCG incluși în studiu au avut vârsta sub 18 ani, iar în studiul pivot de fază III, 101 dintre cei 117 pacienți studiați cu ASCG au avut vârsta sub 18 ani. În studiul pivot de fază III la pacienții cu CST și convulsii refractare, 299 dintre 366 pacienții studiați au avut vârsta sub 18 ani. Tipul global, frecvența și severitatea reacțiilor adverse observate la copiii și adolescenți au fost, în general, aceleași cu cele observate la adulți, cu excepția infecțiilor care au fost raportate cu o frecvență și severitate mai mari la copiii cu vârsta sub 6 ani. Un total de 46 dintre 137 pacienți (34%) cu vârsta sub 6 ani au prezentat infecții de gradul 3/4, comparativ cu 49 dintre 272 pacienți (18%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani și 24 dintre 203 pacienți (12%) cu vârsta ≥18 ani. Au fost raportate două cazuri letale determinate de infecție la 409 pacienți cu vârsta <18 ani cărora li s-a administrat everolimus.

## Vârșnici

În cadrul bazei de date oncologice de siguranță, 37% dintre pacienții tratați cu everolimus au avut vârste de 65 ani și peste. Numărul pacienților oncologici care au prezentat o reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu everolimus a fost mai mare la pacienții cu vârste de 65 ani și peste (20% comparativ cu 13%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea administrării medicamentului au fost pneumonită (inclusiv boală pulmonară interstițială), fatigabilitate, dispnee și stomatită.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Experiența raportată privind supradozajul la om este foarte limitată. S-au administrat doze unice de până la 70 mg cu tolerabilitate acută acceptabilă la populația adultă.

Este esențial să se evalueze concentrațiile de everolimus din sânge în cazurile suspicinate de supradozaj. În toate cazurile de supradozaj trebuie inițiate măsuri generale de susținere. Nu se consideră că everolimus este dializabil la orice nivel relevant (mai puțin de 10% a fost eliminat după 6 ore de hemodializă).

## Copii și adolescenți

Un număr limitat de pacienți copii și adolescenți a fost expus la doze mai mari de 10 mg/m<sup>2</sup> și zi. Nu au fost raportate semne de toxicitate acută la aceste cazuri.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, alte antineoplazice, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01XE10

## Mecanism de acțiune

Everolimus este un inhibitor selectiv al mTOR (mammalian target of rapamycin - ținta rapamicinei la mamifere). mTOR este o serin-treoninkinază esențială, a cărei activitate este cunoscută ca fiind stimulată într-un număr de tipuri de cancer la om. Everolimus se leagă de proteina intracelulară FKBP-12, formând un complex care inhibă activitatea complexului mTOR-1 (mTORC1). Inhibarea căii semnalelor mTORC1 interacționează cu translația și sinteza proteinelor prin reducerea activității proteinkinazei S6 ribozomale (S6K1) și proteinei de legare a factorului de elongație eucariotă 4E (4EBP-1) care reglează proteinele implicate în ciclul celular, angiogeneză și glicoliză. Everolimus poate reduce concentrațiile factorului de creștere endotelial vascular (VEGF). La pacienții cu CST, tratamentul cu everolimus crește valorile VEGF-A și scade valorile VEGF-D. Everolimus este un inhibitor puternic al creșterii și proliferării celulelor tumorale, celulelor endoteliate, fibroblaștilor și celulelor musculare netede ale vaselor de sânge și s-a dovedit că reduce glicoliza în tumorile solide *in vitro* și *in vivo*.

Doi reglatori principali ai semnalelor mTORC1 sunt supresorii complexelor tuberin-scleroză 1 și 2 (CST1, CST2). Pierderea CST1 sau CST2 determină niveluri crescute ale rheb-GTP, o GTP-ază a familiei ras, care interacționează cu complexul mTORC1 pentru a determina activarea acestuia. Activarea mTORC1 are ca rezultat influențarea ultimei porțiuni a cascadei de semnalizare a kinazelor, inclusiv activarea kinazelor S6. În sindromul sclerozei tuberoase, mutațiile inactivatoare de la nivelul genelor CST1 sau CST2 determină formarea hamartoamelor în întreg organismul. Pe lângă modificările patologice la nivelul țesutului cerebral (cum sunt tuberculii corticali) care pot cauza crize epileptice, calea mTOR este, de asemenea, implicată în patogeneza epilepsiei în CST. mTOR reglează sinteza proteinelor și multiplele funcții celulare de tip downstream care pot influența excitabilitatea neuronală și epileptogeneza. Supraactivarea mTOR duce la displazie neuronală, axonogeneză aberantă și formarea aberantă a dendritelor, curenți sinaptici de excitație crescuți, mielinizare redusă și perturbarea structurii laminare corticale care determină anomalii ale dezvoltării și funcționării neuronale. Studiile preclinice la modele cu dereglare mTOR la nivel cerebral au demonstrat că tratamentul cu un inhibitor mTOR, cum este everolimus, poate prelungi supraviețuirea, suprima convulsiile, preveni apariția convulsiilor la debutul bolii și împiedica decesul prematur. Pe scurt, everolimus este extrem de activ în acest model neuronal al CST, acest beneficiu putând fi atribuit aparent efectelor inhibării mTORC1. Cu toate acestea, mecanismul exact de acțiune în reducerea crizelor epileptice asociate cu CST nu este complet elucidat.

### Siguranță și eficacitate clinică

#### Studiu de fază III la pacienții cu CST și convulsii refractare

EXIST-3 (Studiul CRAD001M2304), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, cu trei brațe paralele de tratament, privind Votubia comparativ cu placebo, ca terapie adjuvantă, a fost efectuat la pacienți cu CST cu convulsii refractare, cu debut parțial. În studiu, convulsiile parțiale au fost definite ca toate crizele epileptice senzoriale confirmate prin electroencefalogramă (EEG) sau crizele epileptice motorii în care nu a fost demonstrat un debut generalizat la un EEG anterior. Pacienții erau tratați cu o doză concomitentă și stabilă de 1 până la 3 antiepileptice înainte de înrolarea în studiu. Studiul a constat în trei faze: o fază observațională inițială, cu durata de 8 săptămâni; o fază principală de tip dublu-orb, controlat cu placebo, în care s-a administrat tratament, cu durata de 18 săptămâni (care a inclus perioade de titrare a dozei și o perioadă de menținere) și o fază de extindere cu durata de  $\geq 48$  săptămâni în care tuturor pacienților li s-a administrat Votubia.

Studiul a avut două criterii de evaluare primare independente diferite: 1) rata de răspuns definită ca o reducere cu minimum 50% față de valoarea inițială a frecvenței crizelor cu debut parțial în perioada de întreținere din cadrul fazei principale; și 2) reducerea procentuală față de valoarea inițială a frecvenței crizelor cu debut parțial, în perioada de întreținere din cadrul fazei principale.

Criteriile de evaluare secundare au inclus absența crizelor epileptice, procentajul de pacienți cu o reducere cu  $\geq 25\%$  a frecvenței crizelor față de valoarea inițială, distribuția reducerii frecvenței crizelor față de valoarea inițială ( $\leq -25\%$ ,  $> -25\%$  la  $< 25\%$ ;  $\geq 25\%$  la  $< 50\%$ ;  $\geq 50\%$  la  $< 75\%$ ;  $\geq 75\%$  la  $< 100\%$ ; 100%), evaluarea pe termen lung a frecvenței crizelor și calității generale a vieții.

Un total de 366 pacienți a fost randomizat în raport de 1:1.09:1 pentru a li se administra Votubia (n=117) într-un interval de expunere redusă (LT) (3 la 7 ng/ml), Votubia (n=130) într-un interval de expunere ridicată (HT) (9 la 15 ng/ml) sau placebo (n=119). Vârsta mediană pentru populația totală a fost de 10,1 ani (interval: 2,2-56,3; 28,4%  $< 6$  ani, 30,9% 6 la  $< 12$  ani, 22,4% 12 la  $< 18$  ani și 18,3%  $> 18$  ani). Durata mediană a tratamentului a fost de 18 săptămâni pentru toate cele trei brațe de tratament în etapa principală și 90 săptămâni (21 luni) când s-au avut în vedere atât etapa principală, cât și faza de extindere.

La momentul inițial, 19,4% dintre pacienți aveau convulsii focale, cu conștiință neafectată (senzorială, confirmată anterior la EEG, sau motorie), 45,1% au avut convulsii focale cu conștiință afectată (predominant non-motorie), 69,1% au avut convulsii motorii focale (și anume, crize epileptice motorii focale, cu afectarea conștiinței și/sau crize epileptice generalizate secundare) și 1,6% au prezentat convulsii generalizate de debut (confirmate anterior prin EEG). Frecvența mediană inițială a crizelor epileptice în brațele de tratament a fost de 35, 38 și 42 de crize la 28 zile pentru grupurile în care s-a administrat Votubia LT, Votubia HT, respectiv placebo. Cei mai mulți pacienți (67%) nu au răspuns la tratamentul cu 5 sau mai multe antiepileptice anterior studiului și 41,0% și 47,8% dintre pacienți au primit 2 și, respectiv,  $\geq 3$  antiepileptice în timpul studiului. Datele inițiale au indicat existența unui retard mental ușor până la moderat la pacienții cu vârsta de 6-18 ani (punctaje de 60-70 pentru Comportament adaptativ și comunicare, Abilități zilnice și Socializare).

Rezultatele privind eficacitatea pentru criteriul final principal sunt sintetizate în Tabelul 5.

**Tabelul 5** **EXIST-3 – Rata de răspuns prin prisma frecvenței crizelor epileptice (criteriu final principal)**

Date statistice	Votubia		Placebo N=119
	Țintă LT de 3-7 ng/ml N=117	Țintă HT de 9-15 ng/ml N=130	
<b>Pacienți care au răspuns – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Rata de răspuns Î 95% <sup>a</sup>	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
<b>Raportul cotelor (comparativ cu placebo)<sup>b</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
Î 95%	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
Valoare p (comparativ cu placebo) <sup>c</sup>	0,008	<0,001	
Semnificativ din punct de vedere statistic conform procedurii Bonferroni-Holm <sup>d</sup>	Da	Da	
<b>Pacienți care nu au răspuns – n (%)</b>	<b>84 (71,8)</b>	<b>78 (60,0)</b>	<b>101 (84,9)</b>

<sup>a</sup> Î exact 95% obținut utilizând metoda Clopper-Pearson

<sup>b</sup> Raportul cotelor și Î 95% aferent, utilizând regresia logistică, stratificată după subcategoria de vârstă. Raportul cotelor >1 favorizează brațul în care s-a administrat everolimus.

<sup>c</sup> valorile p calculate prin testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificate după subcategoria de vârstă

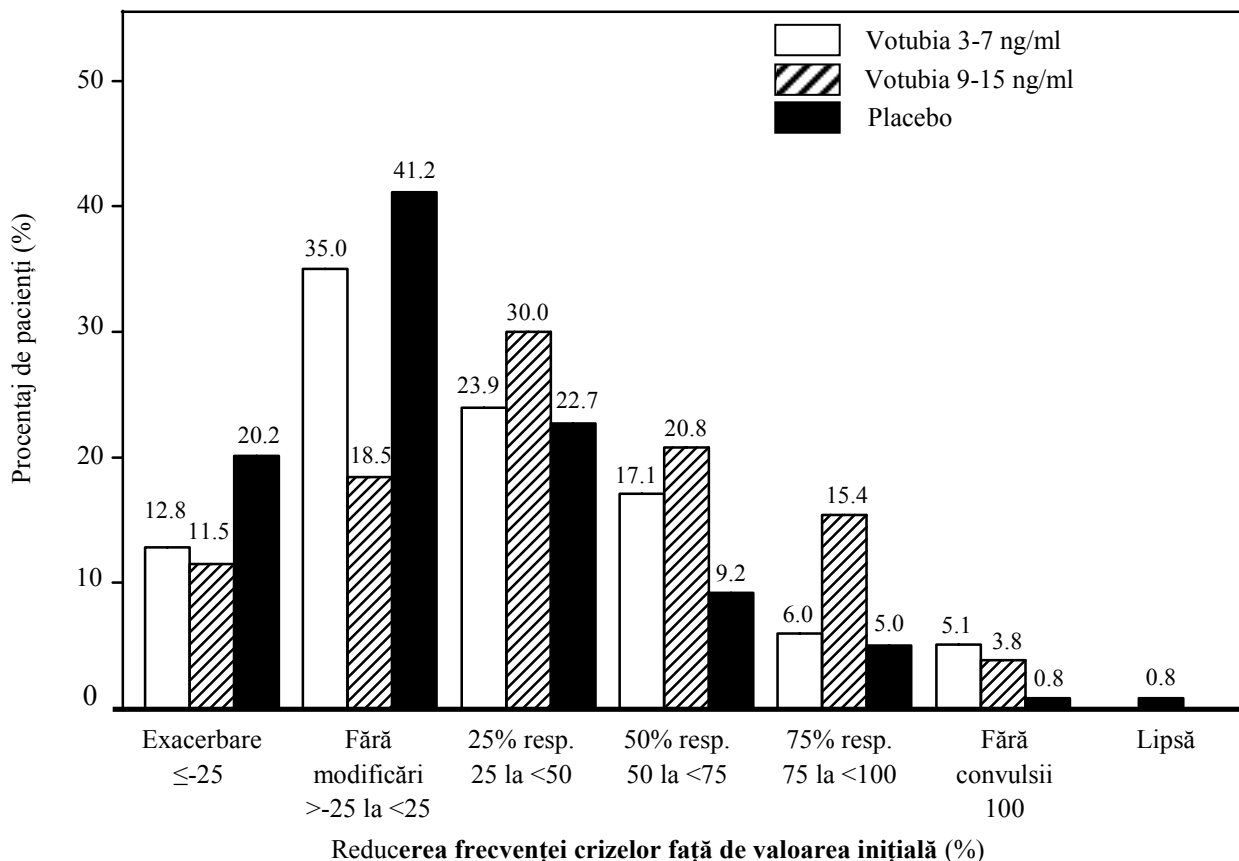
<sup>d</sup> Rată de eroare prin prisma eredității de 2,5%, unilaterală

Au fost identificate rezultate consecvente pentru analiza privind scăderea mediană procentuală față de valoarea inițială a frecvenței crizelor epileptice (alt criteriu final principal): 29,3% (Î 95%: 18,8, 41,9) în brațul de tratament în care s-a administrat Votubia LT, 39,6% (Î 95%: 35,0, 48,7) în brațul de tratament în care s-a administrat Votubia HT și 14,9% (Î 95%: 0,1, 21,7) în brațul de tratament în care s-a administrat placebo. Valorile p pentru superioritate comparativ cu placebo au fost de 0,003 (LY) și <0,001 (HT).

Rata de absență a convulsiilor (procentul de pacienți care nu au prezentat crize în perioada de întreținere a etapei principale) a fost de 5,1% (Î 95%: 1,9, 10,8) și 3,8% (Î 95%: 1,3, 8,7) în brațele de tratament în care s-au administrat Votubia LT, respectiv HT, comparativ cu 0,8% (Î 95%: 0,0, 4,6) dintre pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

Au fost evidențiate procentaje mai mari de respondenți din toate categoriile de răspuns în brațele de tratament în care s-au administrat Votubia LT and HT comparativ cu placebo (Figura 1). Mai mult, aproape de două ori mai mulți pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat placebo au prezentat o exacerbare a convulsiilor comparativ cu brațele de tratament în care s-au administrat Votubia LT și HT.

**Figura 1**    **EXIST-3 – Distribuția reducerii frecvenței convulsiilor față de valoarea inițială**



S-a observat un efect omogen și constant al everolimus în toate subgrupele evaluate pentru obiectivele primare de eficacitate după: categorii de vârstă (Tabelul 6), sex, rasă și etnie, tipuri de convulsii, frecvența crizelor la momentul inițial, numărul și denumirea antiepilepticelor administrate concomitent și caracteristicile CST (angiomiolipom, ASCG, statusul tuberilor corticali). Efectul everolimus asupra spasmelor infantile/epileptice sau asupra crizelor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut nu a fost studiat și nu este stabilit pentru crizele cu debut generalizat și subiecții fără tuberi corticali.

**Tabelul 6** **EXIST-3 – Rata de răspuns a frecvenței crizelor epileptice după vârstă**

Categoria de vârstă	Votubia		Placebo
	Ținta LT de 3-7 ng/ml N=117	Ținta HT de 9-15 ng/ml N=130	N=119
<b>&lt;6 ani</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Rata de răspuns (Î 95%) <sup>a</sup>	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
<b>6 la &lt;12 ani</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Rata de răspuns (Î 95%) <sup>a</sup>	29,7 (15,9, 47,0)	28,2 (15,0, 44,9)	10,8 (3,0, 25,4)
<b>12 la &lt;18 ani</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Rata de răspuns (Î 95%) <sup>a</sup>	23,1 (9,0, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16,0 (4,5, 36,1)
<b>≥18 ani<sup>b</sup></b>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Rata de răspuns (Î 95%) <sup>a</sup>	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5,0, 38,8)

<sup>a</sup> Î 95% exact obținut prin metoda Clopper-Pearson

<sup>b</sup> Nu sunt disponibile date privind eficacitatea la pacienții vârstnici.

La sfârșitul etapei principale, calitatea generală a vieții la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 până la <11 ani (măsurată după modificarea medie față de valoarea inițială a scorului total al calității vieții [scor total] în Chestionarul privind epilepsia infantilă/Childhood Epilepsy Questionnaire [QOLCE]) a fost menținută în fiecare braț de tratament în care s-a administrat *Votubia*, ca și în brațul în care s-a administrat placebo.

Scăderea frecvenței convulsiilor a fost susținută pe o perioadă de evaluare de aproximativ 2 ani. Pe baza unei analize a sensibilității care a avut în vedere pacienți care au întrerupt definitiv administrarea everolimus, fiind nerespondenți, au fost observate rate de răspuns de 38,8% (Î 95%: 33,7, 44,1) și 41,0% (Î 95%: 34,6, 47,7) în Săptămânile 54, respectiv 102.

#### Studiu de fază III la pacienții cu ASCG

EXIST-1 (Studiul CRAD001M2301), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind *Votubia* comparativ cu placebo, a fost derulat la pacienți cu ASCG, indiferent de vârstă. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie *Votubia*, fie placebo. Pentru participarea la studiu, a fost necesară prezența a cel puțin o leziune ASCG  $\geq 1,0$  cm în diametrul cel mai mare, folosindu-se RMN (pe baza evaluării radiologice locale). Suplimentar, pentru participarea la studiu, au fost necesare dovezi radiologice seriale ale creșterii ASCG, prezența unei noi leziuni ASCG  $\geq 1$  cm în diametrul cel mai mare sau hidroencefalie nou apărută sau agravată.

Criteriul de eficacitate final principal a fost rata de răspuns de la nivelul angiomiolipomului pe baza unei analize radiologice centrale independente. Analiza a fost stratificată după utilizarea medicamentelor antiepileptice inductoare enzimactice la randomizare (da/nu).

Criteriile secundare esențiale au inclus, în ordinea priorității, modificarea absolută a frecvenței totale a convulsiilor conform EEG-ului la 24 ore de la momentul inițial la săptămâna 24, timpul până la progresia angiomiolipoamelor și rata de răspuns a leziunilor cutanate.

A fost randomizat un total de 117 pacienți, 78 pentru a li se administra Votubia și 39 pentru a li se administra placebo. Cele două brațe de tratament au fost, în general, bine echilibrate în ceea ce privește criteriul demografic, caracteristicile inițiale ale bolii și antecedentele privind tratamentele anterioare pentru ASCG. În cadrul populației totale, 57,3% dintre pacienți au fost bărbați și 93,2% au fost caucazieni. Vârsta mediană pentru populația totală a fost de 9,5 ani (interval de vârstă pentru brațul de tratament Votubia: 1,0 până la 23,9; interval de vârstă pentru brațul de tratament placebo: 0,8 până la 26,6), 69,2% dintre pacienți aveau vârste între 3 și maximum 18 ani, iar 17,1% aveau vârsta sub 3 ani la înrolare.

Dintre pacienții înrolați, 79,5% aveau angiomiolipoame bilaterale, 42,7% prezentau  $\geq 2$  leziuni ASCG țintă, 25,6% creștere inferioară, 9,4% dovezi de invazie profundă parenchimală, 6,8% dovezi radiografice de hidroencefalie, iar 6,8% fuseseră supuși unor intervenții chirurgicale ASCG anterioare. 94,0% aveau leziuni cutanate la momentul inițial și 37,6% aveau leziuni de tipul angiomiolipomului renal țintă (cel puțin un ASCG  $\geq 1$  cm cu cel mai mare diametru).

Durata mediană a tratamentului din cadrul studiului orb a fost de 9,6 luni (interval: 5,5 până la 18,1) la administrat la pacienții cărora li s-a administrat Votubia și de 8,3 luni (interval: 3,2 până la 18,3) la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Rezultatele au indicat faptul că Votubia a fost superior placebo în ce privește criteriul primar privind cel mai bun răspuns general al angiomiolipomului ( $p < 0,0001$ ). Ratele de răspuns au fost de 34,6% (ÎI 95%: 24,2, 46,2) pentru brațul de tratament Votubia comparativ cu 0% (ÎI 95%: 0,0, 9,0) pentru brațul de tratament placebo (Tabelul 7). Suplimentar, toți cei 8 pacienți din brațul de tratament Votubia, care au prezentat dovezi radiografice de prezență a hidroencefaliei la momentul inițial, au prezentat o reducere a volumului ventricular.

Pacienților tratați inițial cu placebo li s-a permis să treacă la administrare de everolimus la momentul progresiei ASCG și la momentul recunoașterii faptului că tratamentul cu everolimus a fost superior celui cu placebo. Toți pacienții cărora li s-a administrat minimum o doză de everolimus au fost urmăriți până la întreruperea definitivă a administrării medicamentului sau până la finalizarea studiului. La momentul analizei finale, durata mediană a expunerii la acești pacienți a fost de 204,9 săptămâni (interval: 8,1 la 253,7). Rata celui mai bun răspuns total ASCG a crescut la 57,7% (ÎI 95%: 47,9, 67,0) la momentul analizei finale.

Niciun pacient nu a necesitat intervenție chirurgicală pentru ASCG pe durata acestui studiu.



**Tabelul 7** EXIST-1 – Răspunsul ASCG

	Analiza primară <sup>3</sup>			Analiza finală <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	p-value	Votubia N=111
Rata de răspuns ASCG <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
ÎI 95%	24,2, 46,2	0.0, 9,0		47,9, 67,0
<b>Cel mai bun răspuns general ASCG - (%)</b>				
Răspuns	34,6	0		57,7
Boală stabilă	62,8	92,3		39,6
Progresie	0	7,7		0
Neevaluabil	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> conform evaluării radiologice centrale independente

<sup>2</sup> răspunsurile de la nivelul angiomiolipoamelor au fost confirmate cu un examen computer tomograf efectuat de două ori. Răspunsul a fost definit ca:  $\geq 50\%$  reducere a volumului angiomiolipomului comparativ cu volumul inițial, plus agravarea certă a leziunilor ASCG non-țintă, plus absența unui nou angiomiolipom  $\geq 1$  cm cel mai mare diametru, plus absența hidroencefaliei nou apărute sau agravate

<sup>3</sup> analiza primară pentru perioada dublu-oarbă

<sup>4</sup> analiza finală include pacienții care au trecut de la grupul în care s-a administrat placebo; durata mediană a expunerii la everolimus de 204,9 săptămâni

S-au observat efecte consecvente ale tratamentului asupra ratei de răspuns a angiomiolipomului la toate subgrupele evaluate (și anume administrare de antiepileptice inductoare enzimactice comparativ cu fără administrare de antiepileptice inductoare enzimactice, sex, și vârstă) la analiza primară.

În timpul perioadei dublu-oarbe, reducerea volumului ASCG a fost evidentă în primele 12 săptămâni de tratament cu *Votubia*: 29,7% (22/74) dintre pacienți au prezentat reduceri de  $\geq 50\%$  ale volumului și 73,0% (54/74) au prezentat reduceri de  $\geq 30\%$  ale volumului. Au fost evidente răspunsuri susținute: la săptămâna 24, 41,9% (31/74) dintre pacienți au prezentat reduceri de  $\geq 50\%$  și 78,4% (58/74) dintre pacienți au prezentat reduceri de  $\geq 30\%$  ale volumului ASCG.

La pacienții tratați cu everolimus (N=111) în cadrul studiului, inclusiv pacienții care au trecut de la grupul în care s-a administrat placebo, răspunsul tumoral, începând cu o perioadă de administrare a everolimusului de 12 săptămâni, a fost susținut la momente ulterioare. Procentul de pacienți care au prezentat reduceri de 50% ale volumului ASCG a fost de 45,9% (45/98) și 62,1% (41/66) în săptămânile 96 și 192 după începerea tratamentului cu everolimus. În mod similar, procentul de pacienți care au prezentat reduceri de minimum 30% ale volumului ASCG a fost de 71,4% (70/98) și 77,3% (51/66) în săptămânile 96 și 192 de la începerea tratamentului cu everolimus.

Analiza primului criteriu de evaluare final secundar esențial, modificarea frecvenței convulsiilor, a fost neconcludentă; astfel, în ciuda faptului că au fost observate rezultate pozitive pentru celelalte două criterii de evaluare finale secundare (timpul până la progresia ASCG și rata de răspuns a leziunilor cutanate), acestea nu pot fi declarate în mod oficial semnificative din punct de vedere statistic.

Timpul median până la progresia ASCG pe baza evaluării radiologice centrale nu a fost atins în niciunul dintre brațele de tratament. S-a observat progresie numai în brațul de tratament cu placebo (15,4%;  $p=0,0002$ ). Ratele estimate a absenței progresiei la 6 luni au fost de 100% pentru brațul *Votubia* și 85,7% pentru brațul placebo. Urmărirea de lungă durată a pacienților randomizați pentru a li se administra everolimus și a pacienților randomizați pentru a li se administra placebo, care ulterior au trecut la everolimus, au demonstrat răspunsuri durabile.

La momentul analizei primare, Votubia a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale răspunsului leziunilor cutanate ( $p=0,0004$ ), cu rate de răspuns de 41,7% (ÎI 95%: 30,2, 53,9) pentru brațul de tratament cu Votubia și 10,5% (ÎI 95%: 2,9, 24,8) pentru brațul placebo. La momentul analizei finale, rata leziunilor cutanate a crescut la 58,1% (ÎI 95%: 48,1, 67,7).

#### *Studiul de fază II la pacienții cu ASCG*

Un studiu prospectiv, deschis, cu braț unic de tratament, de fază II (Studiul CRAD001C2485), a fost efectuat pentru a evalua siguranța și eficacitatea Votubia la pacienți cu ASCG. Au fost necesare dovezi radiologice ale creșterii treptate a ASCG pentru includerea în studiu.

Modificarea volumului ASCG în timpul fazei principale de tratament cu durata de 6 luni, așa cum a fost evaluată prin intermediul unei evaluări radiologice centrale independente, a fost criteriul principal de evaluare a eficacității. După faza principală a tratamentului, pacienții au putut fi înrolați într-o extensie a studiului în care volumul ASCG a fost evaluat la fiecare 6 luni.

În total, 28 pacienți au fost tratați cu Votubia; vârsta mediană a fost de 11 ani (interval de la 3 la 34 ani), 61% de pacienți au fost de sex masculin, 86% de rasă caucaziană. Treisprezece pacienți (46%) au avut un ASCG secundar mai mic, inclusiv 12 în ventriculul contralateral.

Volumul ASCG primar a fost redus în luna 6 comparativ cu volumul inițial ( $p < 0,001$  [vezi Tabelul 8]). Niciun pacient nu a dezvoltat leziuni noi, nu a prezentat agravarea hidrocefaliei sau presiune intracraniană crescută și niciunul nu a necesitat rezecție chirurgicală sau alt tratament pentru ASCG.

**Tabelul 8 Modificarea volumului ASCG primar în timp**

Volumul ASCG (cm <sup>3</sup> )	Evaluare centrală independentă						
	Volum inițial n=28	Luna 6 n=27	Luna 12 n=26	Luna 24 n=24	Luna 36 n=23	Luna 48 n=24	Luna 60 n=23
<b>Volumul inițial al tumorii</b>							
Mediu (deviere standard)	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
Interval	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
<b>Reducere față de volumul inițial</b>							
Mediu (deviere standard)		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
Interval		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
<b>Reducere procentuală față de valoarea inițială, n (%)</b>							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
Fără modificare		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Creștere		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Puterea statistică și consecvența analizei primare au fost susținute de:

- modificarea volumului ASCG primar conform evaluării investigatorului local ( $p < 0,001$ ), cu 75,0% și 39,3% dintre pacienți prezentând reduceri de  $\geq 30\%$  și, respectiv  $\geq 50\%$ .
- modificarea volumului total al ASCG conform evaluării centrale independente ( $p < 0,001$ ) sau evaluării investigatorului local ( $p < 0,001$ ).

Un pacient a întrunit criteriile prespecificate privind succesul tratamentului (reducere  $> 75\%$  a volumului ASCG), tratamentul din cadrul studiului fiind temporar întrerupt; totuși, reluarea procesului de creștere a ASCG a fost evidentă la următoarea evaluare la 4,5 luni, iar tratamentul a fost reinițiat.

Urmărirea pe termen lung până la o durată mediană de 67,8 luni (interval: 4,7 până la 83,2) a demonstrat o eficacitate susținută.

#### Alte studii

Stomatita este reacția adversă cel mai frecvent raportată la pacienții tratați cu Votubia (vezi pct. 4.4 și 4.8). Într-un studiu cu braț unic de tratament, după punerea pe piață, la femei cu cancer mamar, în stadiu avansat, la post-menopauză (N=92), a fost administrat tratament topic cu o soluție orală, fără alcool, cu dexametazonă 0,5 mg/5 ml, ca apă de gură (de 4 ori pe zi, zilnic, în primele 8 săptămâni de tratament), la pacienți la momentul începerii tratamentului cu Afinitor (everolimus, 10 mg/zi) plus exemestan (25 mg/zi) pentru a reduce incidența și severitatea stomatitei. Incidența stomatitei de grad  $\geq 2$  la 8 săptămâni a fost de 2,4% (n=2/85 paciente evaluabile), adică inferioară incidenței înregistrată anterior. Incidența stomatitei de grad 1 a fost 18,8% (n=16/85) și nu au fost raportate cazuri de stomatită de grad 3 sau 4. Profilul general de siguranță din acest studiu a corespuns celui stabilit pentru everolimus în context oncologic și al TSC, cu excepția unei frecvențe ușor ridicate a candidozei orale, care a fost raportată la 2,2% (n=2/92) dintre pacienți.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Votubia la toate subgrupele de copii și adolescenți în angiomiolipom (vezi pct. 4.2. pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Votubia la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în epilepsia refractară asociată cu complexul sclerozei tuberoase (vezi pct. 4.2. pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, concentrațiile maxime ale everolimus ( $C_{max}$ ) sunt atinse într-un interval de timp median de 1 oră după administrarea zilnică de 5 și 10 mg everolimus în condiții de repaus alimentar sau cu o gustare fără grăsimi.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg. Everolimus este un substrat și un inhibitor moderat al gp-P.

### Efectul alimentelor

La subiecții sănătoși, mesele bogate în grăsimi au redus expunerea sistemică la Votubia 10 mg comprimate (măsurată prin intermediul ASC) cu 22% și concentrația sanguină maximă  $C_{max}$  cu 54%. Mesele cu un conținut scăzut în grăsimi au redus ASC cu 32% și  $C_{max}$  cu 42%.

La subiecții sănătoși care iau o doză unică de 9 mg (3 x 3 mg) Votubia comprimate pentru dispersie orală, mesele bogate în grăsimi au redus ASC cu 11,7% și concentrația sanguină maximă  $C_{max}$  cu 59,8%. Mesele cu conținut scăzut de grăsimi au redus ASC cu 29,5% și  $C_{max}$  cu 50,2%.

Cu toate acestea, alimentele nu au niciun efect vizibil asupra profilului concentrație-timp după etapa de absorbție, la 24 ore de la administrarea dozei, indiferent de forma de dozare.

#### Biodisponibilitate/bioechivalență relativă

În cadrul unui studiu privind biodisponibilitatea relativă,  $ASC_{0-inf}$  a 5 comprimate a câte 1 mg everolimus, la administrarea acestora sub formă de suspensie în apă, a fost echivalentă cu cea a 5 comprimate a câte 1 mg everolimus, administrate sub formă de comprimate intacte, iar  $C_{max}$  al 5 comprimate a câte 1 mg everolimus administrate în suspensie a reprezentat 72% din 5 comprimate a câte 1 mg everolimus administrate sub formă de comprimate intacte.

În cadrul unui studiu privind bioechivalența,  $ASC_{0-inf}$  al unui comprimat 5 mg pentru dispersie orală, la administrarea sub formă de suspensie în apă, a fost echivalent cu cea a 5 comprimate intacte a câte 1 mg everolimus, iar  $C_{max}$  al comprimatului 5 mg pentru dispersie în apă sub formă de suspensie a reprezentat 64% din cel al 5 comprimate intacte a câte 1 mg everolimus.

#### Distribuție

Raportul sânge/plasmă al everolimus, care este dependent de concentrație în intervalul 5-5000 ng/ml, este de 17% până la 73%. Aproximativ 20% din concentrația de everolimus din sânge se regăsește în compartimentul plasmatic la pacienții cu cancer cărora li se administrează Votubia 10 mg pe zi. Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 74% atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat,  $V_d$  a fost de 191 l pentru compartimentul central aparent și de 517 l pentru compartimentul periferic aparent.

Studiile non-clinice efectuate la șobolan indică:

- O captare rapidă a everolimusului la nivelul creierului, urmată de un eflux lent
- Metaboliții radioactivi ai [3H]everolimus nu traversează în mod semnificativ bariera creier-sânge
- O penetrare dependentă de doză a everolimusului la nivelul creierului, conform ipotezei saturației pompei de eflux prezentă la nivelul celulelor endoteliale capilare de la nivelul creierului
- Administrarea concomitentă a inhibitorului PgP, ciclosporină, crește nivelul expunerii la everolimus a cortexului, conform cu inhibarea PgP la nivelul barierei creier-sânge.

Nu există date clinice privind distribuția everolimusului la nivelul creierului uman. Studiile non-clinice la șobolan au demonstrat distribuția la nivelul creierului în urma administrării atât intravenoase, cât și pe cale orală.

#### Metabolizare

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și gp-P. După administrarea orală, everolimus este principala componentă circulantă din sânge la om. S-au detectat șase metaboliți principali ai everolimus în sânge la om, incluzând trei metaboliți monohidroxilați, doi produși de hidroliză cu inel deschis și un conjugat de fosfatidilcolină al everolimus. Acești metaboliți au fost, de asemenea, identificați la speciile de animale folosite în studiile de toxicitate și au prezentat o activitate de aproximativ 100 ori mai redusă decât everolimus. Prin urmare, se consideră că everolimus contribuie la cea mai mare parte a activității farmacologice totale.

#### Eliminare

Raportul Cl/F mediu al everolimus după o doză zilnică de 10 mg la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat a fost de 24,5 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al everolimus este de aproximativ 30 ore.

Nu au fost efectuate studii specifice privind eliminarea la pacienții cu cancer; totuși, sunt disponibile date din studii efectuate la pacienți cu transplant. După administrarea unei doze unice de everolimus marcat radioactiv în asociere cu ciclosporină, 80% din radioactivitate a fost recuperată din materiile fecale, în timp ce 5% s-a excretat în urină. Substanța părinte nu a fost detectată în urină sau materiile fecale.

#### Farmacocinetica la starea de echilibru

După administrarea everolimus la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat,  $ASC_{0-\tau}$  la starea de echilibru a fost proporțională cu doza în intervalul de doze zilnice de 5-10 mg. Starea de echilibru a fost atinsă după 2 săptămâni.  $C_{max}$  este proporțională cu doza între 5 și 10 mg.  $t_{max}$  este atins la 1-2 ore după administrarea dozei. A existat o corelație semnificativă între  $ASC_{0-\tau}$  și concentrația minimă înainte de administrarea dozei următoare, la starea de echilibru.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență hepatică

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica Votubia au fost evaluate în cadrul a două studii în care s-a administrat o doză orală unică de Votubia comprimate la 8 și 34 de subiecți adulți cu funcție hepatică modificată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală.

În primul studiu, ASC medie a everolimus la 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a fost de două ori mai mare decât cea a 8 pacienți cu funcție hepatică normală.

În al doilea studiu efectuat la 34 pacienți cu funcție hepatică afectată diferit, comparativ cu subiecții normali, a avut loc o creștere de 1,6 ori, 3,3 ori și 3,6 ori a expunerii (și anume  $ASC_{0-inf}$ ) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B), respectiv severă (Child-Pugh C).

Simulările privind farmacocinetica dozelor multiple susțin recomandările privind dozarea la subiecții cu insuficiență hepatică în funcție de status-ul Child-Pugh.

Pe baza rezultatelor din cadrul celor două studii, ajustarea dozei se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

##### Insuficiență renală

Într-o analiză de farmacocinetică populațională la 170 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, nu s-a detectat nicio influență semnificativă a clearance-ului creatininei (25-178 ml/min.) asupra raportului Cl/F al everolimus. Insuficiența renală posttransplant (clearance-ul creatininei cuprins în intervalul 11-107 ml/min.) nu a afectat farmacocinetica everolimus la pacienții cu transplant.

##### Copii și adolescenți

La pacienții cu ASCG, everolimus  $C_{min}$  a fost, cu aproximație, proporțional cu doza în intervalul de dozare între 1,35 mg/m<sup>2</sup> și 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

La pacienții cu ASCG, valorile  $C_{min}$  medii geometrice normalizate la doza în mg/m<sup>2</sup> la pacienții cu vârsta sub < 10 ani și cu vârste între 10 și 18 ani au fost mai mici cu 54%, respectiv 40%, decât cele observate la adulți (cu vârsta peste 18 ani), sugerând faptul că clearance-ul everolimusului a fost mai mare la pacienții mai tineri. Date limitate la pacienții cu vârsta sub 3 ani (n=13) indică faptul că clearance-ul normalizat în funcție de MS este aproximativ dublu la pacienții cu o MS redusă (MS de 0,556 m<sup>2</sup>) față de adulți. Prin urmare, se presupune că starea de echilibru poate fi atinsă mai devreme la pacienții cu vârsta sub 3 ani (vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele).

Farmacocinetica everolimusului nu a fost studiată la pacienții cu vârsta sub 1 an. Cu toate acestea, s-a raportat că activitatea CYP3A4 este redusă la naștere și crește în timpul primului an de viață, ceea ce ar putea afecta clearance-ul la această categorie de pacienți.

O analiză farmacocinetică populațională care a inclus 111 pacienți cu ASCG cu vârsta cuprinsă între 1,0 și 27,4 ani (incluzând 18 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani, cu SC cuprinsă între 0,42 m<sup>2</sup> și 0,74 m<sup>2</sup>) a evidențiat faptul că clearance-ul normalizat în funcție de SC este, în general, mai mare la pacienții mai tineri. Simulările de modele farmacocinetice populaționale au arătat că ar fi necesară o doză inițială de 7 mg/m<sup>2</sup> pentru a obține C<sub>min</sub> situat în intervalul 5 până la 15 ng/ml la pacienții cu vârste sub 3 ani. Prin urmare, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani cu ASCG (vezi pct. 4.2), este recomandată o doză inițială mai mare de 7 mg/m<sup>2</sup>.

La pacienții cu CST și convulsii refractare cărora li s-au administrat Votubia comprimate cu dispersie orală, s-a observat o tendință către o valoare C<sub>min</sub> mai mică, normalizată în funcție de doză (în mg/m<sup>2</sup>) la pacienții mai tineri. Valoarea mediană C<sub>min</sub> normalizată la doză în mg/m<sup>2</sup> a fost mai mică pentru grupele de vârstă mai mică, ceea ce indică faptul că clearance-ul everolimus (normalizat la suprafața corporală) a fost mai mare la pacienții mai tineri.

#### Vârșnici

În cadrul unei evaluări farmacocinetice populaționale la pacienți cu cancer, nu s-a detectat nicio influență semnificativă a vârstei (27-85 ani) asupra clearance-ului oral al everolimus.

#### Etnie

Clearance-ul oral (Cl/F) este similar la pacienți cu cancer de origine japoneză și caucazieni cu funcții hepatice similare. Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, clearance-ul oral (Cl/F) este, în medie, cu 20% mai mare la pacienți de culoare cu transplant.

#### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

La pacienții cu CST și convulsii refractare, o analiză a regresiei logistice condiționale efectuată pe baza etapei principale a Studiului CRAD001M2304 pentru a se estima probabilitatea răspunsului convulsiilor comparativ cu Timpul normalizat/Time Normalized(TN)-C<sub>min</sub> stratificat după subcategoria de vârstă a indicat faptul că o creștere dublă a TN-C<sub>min</sub> a fost asociată cu o creștere de 2,172 (ÎI 95%: 1,339, 3,524) a probabilității unui răspuns al convulsiilor în intervalele observate TN-C<sub>min</sub> de 0,97 ng/ml până la 16,40 ng/ml. Frecvența inițială a crizelor a constituit un factor semnificativ în ceea ce privește răspunsul convulsiilor (cu un raport al cotelor de 0,978 [ÎI 95%: 0,959, 0,998]). Acest rezultat a corepus rezultatelor unui model de regresie liniară previzionând valoarea log a frecvenței absolute a crizelor în perioada de întreținere a fazei principale, ceea ce a indicat faptul că pentru o creștere de două ori a TN-C<sub>min</sub> a existat o reducere statistic semnificativă de 28% (ÎI 95%: 12%, 42%) a frecvenței absolute a crizelor. Frecvența inițială a crizelor și valoarea TN-C<sub>min</sub> au reprezentat ambele factori semnificativi ( $\alpha=0,05$ ) în previzionarea frecvenței absolute a crizelor în modelul de regresie liniară.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Profilul de siguranță non-clinică al everolimus a fost evaluat la șoareci, șobolani, porci pitici, maimuțe și iepuri. Principalele organe țintă au fost aparatele reproducătoare la masculi și femele (degenerare tubulară testiculară, conținut spermatic redus în epididim și atrofie uterină) la mai multe specii; plămâni (număr crescut de macrofage alveolare) la șobolan și șoarece; pancreas (degranularea și apariția de vacuole în celulele exocrine la maimuțe, respectiv porci pitici și degenerarea celulelor producătoare de insulină la maimuțe) și ochii (opacități ale liniei de sutură lenticulare anterioare) doar la șobolani. Au fost observate modificări renale minore la șobolan (exacerbarea lipofuscinei asociate vârstei în epiteliul tubular, creșteri ale incidenței hidronefrozei) și șoarece (exacerbarea leziunilor de fond). Nu au existat indicii de toxicitate renală la maimuțe sau porci pitici.

Everolimus a părut să exacerbeze spontan bolile de fond (miocardită cronică la șobolani, infecție cu virusul Coxsackie (al anginei herpetice) a plasmei și inimii la maimuțe, infestare coccidiană a tractului gastrointestinal la porci pitici, leziuni cutanate la șoareci și maimuțe). Aceste rezultate au fost, în general, observate la niveluri de expunere sistemică în intervalul de expunere terapeutică sau superioare, cu excepția rezultatelor la șobolani, care s-au produs la niveluri de expunere inferioare celei terapeutice din cauza unei distribuții tisulare mari.

În cadrul unui studiu de evaluare a efectelor asupra fertilității la masculii de șobolani, morfologia testiculară a fost afectată la doze de 0,5 mg/kg și peste, iar motilitatea spermatozoizilor, numărul spermatozoizilor și concentrațiile plasmatice de testosteron au fost diminuate la doze de 5 mg/kg, care s-au aflat în intervalul de expunere terapeutică și care au cauzat o reducere a fertilității masculilor. Au existat dovezi de reversibilitate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, fertilitatea nu a fost afectată. Cu toate acestea, dozele orale de everolimus la șobolani femele, la o doză de  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximativ 4% din  $ASC_{0-24h}$  la pacienții cărora li se administrează doza zilnică de 10 mg), au determinat creșteri ale pierderii pre-implant.

Everolimus a traversat placenta și s-a dovedit toxic pentru fetus. La șobolani, everolimus a cauzat toxicitate embrionară/fetală la un nivel de expunere sistemică sub nivelul terapeutic. Aceasta s-a manifestat sub formă de mortalitate și greutate fetală redusă. Incidența variațiilor și malformațiilor scheletice (de exemplu despicătură a sternului) a fost crescută la doze de 0,3 și 0,9 mg/kg. La iepuri, embriotoxicitatea a fost evidentă printr-o creștere a resorbțiilor tardive.

În studiile privind toxicitatea la șobolani tineri, toxicitatea sistemică a inclus scădere ponderală, consum redus de hrană și atingerea întârziată a unor repere de dezvoltare, cu recuperare completă sau parțială la întreruperea dozei. Cu posibila excepție a efectelor specifice șobolanilor la nivelul cristalinului (caz în care animalele tinere au părut mai sensibile), se pare că nu există nicio diferență semnificativă în ce privește sensibilitatea animalelor tinere la reacțiile adverse ale everolimus comparativ cu animalele adulte. Studiul privind toxicitatea la maimuțele tinere nu a evidențiat nicio toxicitate relevantă.

Studiile privind genotoxicitatea care au vizat criteriile de genotoxicitate relevante nu au evidențiat semne de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea everolimus timp de până la 2 ani nu a indicat niciun potențial oncogen la șoareci și șobolani până la dozele maxime, respectiv de 4,3 și 0,2 ori expunerea clinică estimată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxitoluen butilat (E 321)  
Stearat de magneziu  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză  
Crospovidonă tip A  
Manitol  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală

2 ani.

#### Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală

3 ani.

#### Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală

3 ani.

#### Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală

3 ani.

Stabilitatea suspensiei gata de administrare a fost demonstrată pentru 30 minute când se utilizează o seringă pentru administrare orală sau 60 minute când se utilizează un pahar mic. Suspensia se administrează imediat după preparare. Dacă nu se administrează în 30 minute de la preparare când se utilizează o seringă pentru administrare orală sau 60 minute când se utilizează un pahar mic, suspensia trebuie aruncată și trebuie preparată o nouă suspensie.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister doză unitară, din aluminiu/poliamidă/aluminiu/PVC care conține 10 x 1 comprimate pentru dispersie orală.

#### Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală

Cutii cu 30 x 1 comprimate pentru dispersie orală.

#### Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală

Cutii cu 10 x 1, 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate pentru dispersie orală.

#### Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală

Cutii cu 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

#### Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală

Cutii cu 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

#### Utilizarea unei seringi pentru administrare orală

Se pune doza prescrisă de Votubia comprimate pentru dispersie orală într-o seringă de dozare de 10 ml, cu marcaje de câte 1 ml. Nu se depășește un total de 10 mg Votubia comprimate pentru dispersie orală per seringă, utilizând maximum 5 comprimate pentru dispersie orală. Dacă este necesară o doză mai mare sau un număr mai mare de comprimate, trebuie preparată o seringă suplimentară. Comprimatele pentru dispersie orală nu trebuie rupte sau sfărâmate. Se extrag aproximativ 5 ml de apă și 4 ml de aer în seringă. Se pune seringă umplută într-un recipient (cu vârful în sus) timp de 3 minute, până când Votubia comprimate pentru dispersie orală este în suspensie. Se întoarce ușor seringă de 5 ori în sus și în jos înainte de administrare. După administrarea suspensiei preparate, se extrag aproximativ 5 ml de apă și 4 ml de aer în aceeași seringă și se agită conținutul pentru a obține o suspensie din particulele rămase. Se administrează întreg conținutul seringii.

#### Utilizarea unui pahar mic

Se pune doza prescrisă de Votubia comprimate pentru dispersie orală într-un pahar mic (volum maxim 100 ml), conținând aproximativ 25 ml de apă. Nu se depășește un total de 10 mg de Votubia comprimate pentru dispersie orală per pahar, utilizând maximum 5 comprimate pentru dispersie orală. Dacă este necesară o doză mai mare sau un număr mai mare de comprimate, se prepară un al doilea pahar. Comprimatele pentru dispersie orală nu trebuie rupte sau sfărâmate. Se lasă 3 minute pentru a se forma suspensia. Se amestecă ușor cu o lingură și se administrează imediat. După administrarea suspensiei preparate, se adaugă 25 ml de apă și se amestecă cu aceeași lingură pentru a obține o suspensie din particulele rămase. Se administrează întreg conținutul paharului.

Sunt furnizate instrucțiuni complete și ilustrate la sfârșitul prospectului „Instrucțiuni de utilizare”.

### Informații importante pentru aparținători

Nu se cunoaște măsura absorbției everolimus prin expunere topică. Prin urmare, aparținătorilor li se recomandă să evite contactul cu suspensie. Aceștia trebuie să se spele bine pe mâini înainte și după prepararea suspensiei.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală

EU/1/11/710/014-015

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 02 septembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 iulie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 2,5 mg comprimate  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține everolimus 2,5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

10 x 1 comprimate  
30 x 1 comprimate  
100 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 2,5 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 2,5 mg comprimate  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 5 mg comprimate  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține everolimus 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

30 x 1 comprimate  
100 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 5 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 5 mg comprimate  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 10 mg comprimate  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține everolimus 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

10 x 1 comprimate  
30 x 1 comprimate  
100 x 1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 10 mg comprimate

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 10 mg comprimate  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 1 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate pentru dispersie orală

30 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Comprimatele trebuie dizolvate în apă înainte de administrare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/710/016                      30 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală, denumirea abreviată [compr. pt. disp. orală] acceptată, dacă este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 2 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate pentru dispersie orală

10 x 1 comprimate pentru dispersie orală  
30 x 1 comprimate pentru dispersie orală  
100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Comprimatele trebuie dizolvate în apă înainte de administrare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/710/009	10 x 1 comprimate pentru dispersie orală
EU/1/11/710/010	30 x 1 comprimate pentru dispersie orală
EU/1/11/710/011	100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală, denumirea abreviată [compr. pt. disp. orală] acceptată, dacă este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 3 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate pentru dispersie orală

30 x 1 comprimate pentru dispersie orală  
100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Comprimatele trebuie dizolvate în apă înainte de administrare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/710/012	30 x 1 comprimate pentru dispersie orală
EU/1/11/710/013	100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală, denumirea abreviată [compr. pt. disp. orală] acceptată, dacă este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat pentru dispersie orală conține everolimus 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate pentru dispersie orală

30 x 1 comprimate pentru dispersie orală  
100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Comprimatele trebuie dizolvate în apă înainte de administrare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/710/014	30 x 1 comprimate pentru dispersie orală
EU/1/11/710/015	100 x 1 comprimate pentru dispersie orală

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală, denumirea abreviată [compr. pt. disp. orală] acceptată, dacă este necesar din motive tehnice

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală  
everolimus

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Votubia 2,5 mg comprimate**  
**Votubia 5 mg comprimate**  
**Votubia 10 mg comprimate**  
everolimus

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este **Votubia** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați **Votubia**
3. Cum să luați **Votubia**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează **Votubia**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### 1. Ce este **Votubia** și pentru ce se utilizează

**Votubia** este un medicament antitumoral care poate bloca dezvoltarea anumitor celule din organism. Conține o substanță activă numită everolimus care poate reduce dimensiunea tumorilor renale numite angiomiolipoame renale și tumorilor de la nivelul creierului, numite astrocitome subependimale cu celule gigant (ASCG). Aceste tumori sunt cauzate de o tulburare genetică numită complexul sclerozei tuberoase (CST).

**Votubia** comprimate este utilizat pentru:

- CST cu angiomiolipom la nivelul rinichilor la adulți care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.
- tratamentul ASCG asociate cu CST la adulți și copii și adolescenți, pentru care intervenția chirurgicală nu este adecvată.

### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați **Votubia**

Dacă sunteți tratat pentru CST cu angiomiolipom al rinichiului, **Votubia** vă va fi prescris numai de un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu CST.

Dacă dumneavoastră sunteți tratat(ți) pentru ASCG asociat cu CST, **Votubia** va fi prescris numai de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu ASCG și care are acces la efectuarea de analize de sânge care vor măsura cantitatea de **Votubia** din sângele dumneavoastră.

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului. Acestea pot fi diferite de informațiile generale conținute în acest prospect. Dacă aveți întrebări referitoare la **Votubia** sau motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului.

### **Nu luați Votubia**

- **dacă sunteți alergic** la everolimus, la substanțele înrudite cum ar fi sirolimus sau temsirolimus, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).
- Dacă ați avut reacții alergice înainte, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră pentru recomandări.

### **Atenționări și precauții**

#### **Înainte să luați Votubia, adresați-vă medicului dumneavoastră:**

- dacă aveți orice problemă cu ficatul sau dacă ați suferit vreodată de vreo boală care este posibil să vă fi afectat ficatul. În acest caz, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă prescrie o doză diferită de Votubia sau întrerupeți tratamentul fie un interval scurt de timp, fie definitiv.
- dacă suferiți de diabet zaharat (nivel ridicat de zahăr în sânge). Votubia poate crește nivelurile de zahăr din sânge și poate agrava diabetul zaharat. Aceasta poate conduce la necesitatea administrării de insulină și/sau tratamentului cu medicamente antidiabetice orale. Spuneți medicului dacă prezentați senzație excesivă de sete sau frecvență crescută a urinării.
- dacă trebuie să vi se facă un vaccin în timpul administrării Votubia deoarece vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. La copiii cu ASCG, este important să aibă loc o discuție cu medicul cu privire la programul de vaccinare specific copilăriei înainte de a se începe tratamentul cu Votubia.
- dacă aveți un nivel crescut de colesterol. Votubia poate crește concentrațiile de colesterol și/sau alte grăsimi din sânge.
- dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale majore sau dacă aveți încă o rană nevindecată după intervenția chirurgicală. Votubia poate crește riscul de complicații legate de vindecarea rănilor.
- dacă aveți o infecție. Tratamentul infecției poate fi necesar înainte de începerea tratamentului cu Votubia.
- dacă ați avut hepatită B pentru că aceasta poate apărea din nou în timpul tratamentului cu Votubia (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

De asemenea, Votubia poate:

- cauza ulceratii la nivelul cavității bucale (leziunii în interiorul gurii).
- slăbi sistemul imunitar. Prin urmare, puteți prezenta risc de infecții pe durata tratamentului cu Votubia. Dacă aveți febră sau alte semne ale unei infecții, adresați-vă medicului dumneavoastră. Unele infecții pot fi severe și pot avea consecințe letale la adulți, adolescenți și copii.
- afecta funcția rinichilor. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția rinichilor în timpul tratamentului cu Votubia.
- provoca scurtarea respirației, tuse și febră (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

**Spuneți imediat medicului** dacă prezentați aceste simptome.

Vi se vor efectua analize ale sângelui înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului. Acestea vor verifica numărul de celule din sânge (leucocite, eritrocite și trombocite) pentru a vedea dacă Votubia are un efect nedorit asupra acestor celule. Se vor efectua, de asemenea, analize ale sângelui pentru a verifica funcția rinichilor (nivelurile creatininei, azotului din sânge sau proteinelor din urină), funcția ficatului (nivelul transaminazelor), precum și concentrațiile de zahăr și grăsimi din sânge deoarece și acestea pot fi afectate de Votubia.

Dacă vi se administrează Votubia pentru tratamentul ASCG asociat cu CST, sunt necesare, de asemenea, analize periodice ale sângelui pentru a măsura cantitatea de Votubia din sângele dumneavoastră deoarece acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră care este doza de Votubia pe care este necesar să o luați.

## **Copii și adolescenți**

Votubia poate fi utilizat la copii și adolescenți cu ASCG asociat cu CST.

Votubia nu se va utiliza la copii sau adolescenți cu CST care au angiomiolipom al rinichilor în absența ASCG deoarece medicamentul nu a fost studiat la acești pacienți.

## **Votubia împreună cu alte medicamente**

Votubia poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu Votubia, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să modifice doza de Votubia sau a celorlalte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse la administrarea de Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol sau fluconazol și alte antifungice utilizate în tratamentul infecțiilor micotice.
- claritromicină, telitromicină sau eritromicină, antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene.
- ritonavir și alte medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV/SIDA.
- verapamil sau diltiazem, utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inimii sau tensiunii arteriale crescute.
- dronedaronă, un medicament utilizat pentru reglarea frecvenței cardiace.
- ciclosporină, un medicament utilizat pentru a împiedica organismul să respingă organele transplantate.
- imatinib, utilizat pentru inhibarea creșterii celulelor anormale.
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, ramipril), utilizați pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau altor probleme cardiovasculare.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Votubia:

- rifampicină, utilizată în tratamentul tuberculozei (TBC).
- efavirenz sau nevirapină, utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV/SIDA.
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*), un preparat pe bază de plante medicinale utilizat în tratamentul depresiei și al altor afecțiuni.
- dexametazonă, un corticosteroid utilizat pentru tratamentul mai multor afecțiuni incluzând afecțiuni inflamatorii sau imunitare.
- fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital și alte antiepileptice utilizate pentru tratamentul crizelor sau convulsiilor.

Toate medicamentele enumerate mai sus trebuie evitate în timpul tratamentului cu Votubia. Dacă luați oricare din aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate trece pe un alt medicament sau poate modifica doza de Votubia.

Dacă luați un medicament împotriva crizelor epileptice, o modificare a dozei de medicament împotriva crizelor epileptice (creștere sau reducere) poate determina necesitatea modificării dozei de Votubia. Medicul dumneavoastră va decide acest lucru. Dacă doza dumneavoastră de medicament împotriva convulsiilor se modifică, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

## **Utilizarea Votubia împreună cu alimente și băuturi**

Evitați consumul de grepfrut și suc de grepfrut în timpul tratamentului cu Votubia.

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

### Sarcina

Votubia poate afecta fătul și nu este recomandat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze metode de contracepție foarte eficiente în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni de la oprirea tratamentului. Dacă, în pofida acestor măsuri, credeți că este posibil să fi rămas gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări **înainte** de a continua utilizarea Votubia.

### Alăptarea

Votubia poate afecta copilul alăptat. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze de Votubia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

### Fertilitatea

Votubia poate afecta fertilitatea pacienților de sex masculin și feminin. Discutați cu medicul dacă doriți să aveți copii.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit (oboseala este o reacție adversă frecventă), aveți grijă deosebită când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

## **Votubia conține lactoză**

Votubia conține lactoză (un zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Votubia**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Votubia este disponibil sub formă de comprimate și comprimate pentru dispersie orală. Luați întotdeauna numai comprimatele sau numai comprimatele pentru dispersie orală și niciodată o combinație a acestora. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Votubia trebuie luat**

Dacă vi se administrează Votubia pentru tratamentul CST cu angiomiolipom al rinichiului, doza uzuală este de 10 mg, administrată o dată zilnic.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mare sau mai mică în funcție de nevoile dumneavoastră de tratament, de exemplu, dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă luați alte medicamente pe lângă Votubia.

Dacă vi se administrează Votubia pentru tratamentul CST cu ASCG, medicul dumneavoastră va stabili doza de Votubia pe care trebuie să o luați în funcție de:

- vârsta dumneavoastră
- mărimea corpului dumneavoastră
- starea ficatului dumneavoastră
- alte medicamente pe care le luați.

Vi se vor face analize ale sângelui în timpul tratamentului cu Votubia. Acestea vor măsura cantitatea de Votubia din sângele dumneavoastră și pentru a identifica doza potrivită pentru dumneavoastră.



Dacă prezentați anumite reacții adverse (vezi punctul 4) în timp ce luați Votubia, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau întrerupe tratamentul, pentru scurt timp sau definitiv.

#### **Administrarea acestui medicament**

- Luați Votubia o dată pe zi.
- Luați-le la aceeași oră în fiecare zi.
- Le puteți lua cu sau fără alimente, dar trebuie să luați medicamentul la fel în fiecare zi.

Înghițiți comprimatul(ele) întreg(i) cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau sfărâmați comprimatele. Dacă luați Votubia comprimate pentru tratarea CST și ASCG și dacă nu puteți să înghițiți comprimatele, le puteți amesteca într-un pahar cu apă:

- Puneți numărul necesar de comprimate într-un pahar cu apă (aproximativ 30 ml).
- Amestecați ușor conținutul paharului până când comprimatul(ele) se dizolvă (aproximativ 7 minute), apoi beți imediat amestecul.
- Reumpleți paharul cu același volum de apă (aproximativ 30 ml), amestecați ușor conținutul rămas și beți întreaga cantitate pentru a vă asigura că ați administrat întreaga doză de Votubia comprimate.
- Dacă este necesar, beți apă pentru a spăla orice resturi de medicament rămase în gură.

#### **Informații speciale pentru aparținători**

Aparținătorilor li se recomandă să evite contactul cu suspensiile Votubia comprimate. Spălați-vă pe mâini bine înainte și după prepararea suspensiei.

#### **Dacă luați mai mult Votubia decât trebuie**

- Dacă ați luat prea mult Votubia sau dacă altcineva ia din greșală comprimatele dumneavoastră, adresați-vă unui medic sau mergeți la spital imediat. Poate fi necesar tratament de urgență.
- Luați cu dumneavoastră cutia și acest prospect, astfel încât medicul să știe ce anume ați luat.

#### **Dacă uitați să luați Votubia**

Dacă uitați o doză, luați următoarea doză conform programului. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

#### **Dacă încetați să luați Votubia**

Nu încetați administrarea Votubia comprimate decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

NU mai luați Votubia și solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați oricare dintre semnele de mai jos ale unei reacții alergice:

- dificultate la respirație sau înghițire
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului (semne ale angioedemului)
- mâncărimi severe la nivelul pielii, însoțite de erupții roșii sau mici umflături pe piele

## **Reacțiile adverse grave ale Votubia includ:**

### **Reacții adverse foarte frecvente** (*pot afecta peste 1 din 10 persoane*)

- Febră, tuse, dificultate la respirare, respirație șuierătoare (semne ale inflamației plămânilor cauzate de infecție, cunoscută și ca pneumonie)

### **Reacții frecvente** (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Umflare, senzație de greutate sau presiune, durere, mobilitate limitată la nivelul părților corpului (aceasta poate apărea oriunde în corp și este un posibil semn al unei acumulări anormale de lichid în țesuturile moi din cauza unui blocaj al sistemului limfatic, cunoscut și sub denumirea de limfoedem)
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirare sau înghițire, amețeli (semne de reacție alergică gravă, cunoscută și ca hipersensibilitate)
- Febră, tuse, dificultate la respirare, respirație șuierătoare (semne ale inflamației plămânilor, cunoscută și ca pneumonie)

### **Reacții mai puțin frecvente** (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Erupție trecătoare pe piele sub formă de vezicule cu lichid, care apar pe pielea înroșită (semne ale unei infecții virale care poate fi severă, cunoscută și ca herpes zoster)
- Febră, frisoane, respirație rapidă și bătăi rapide ale inimii, erupții trecătoare pe piele și, posibil, confuzie și dezorientare (semne ale unei infecții grave, cunoscută și ca sepsis)

**Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, spuneți imediat medicului dumneavoastră deoarece acestea pot avea consecințe care să vă pună viața în pericol.**

## **Alte reacții adverse posibile la Votubia includ:**

### **Reacții adverse foarte frecvente** (*pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*)

- Infecții la nivelul căilor respiratorii superioare
- Durere în gât și secreții nazale (rinofaringită)
- Durere de cap, presiune la nivelul ochilor, nasului sau obrazilor (semne ale inflamației sinusurilor și căilor nazale, cunoscută și ca sinuzită)
- Infecție a căilor urinare
- Concentrație mare a lipidelor (grăsimilor) din sânge (hipercolesterolemie)
- Poftă de mâncare scăzută
- Durere de cap
- Tuse
- Ulcerații la nivelul gurii
- Diaree
- Stare de rău (vărsături)
- Acnee
- Erupție trecătoare pe piele
- Stare de oboseală
- Febră
- Tulburări de menstruație, cum sunt absența menstrelor (amenoree) sau menstrre neregulate
- Durere în gât (faringită)

**Reacții adverse frecvente** (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Infecție a urechii medii
- Gingii umflate, care sîngerează (semne ale inflamației gingiilor, cunoscută și ca gingivită)
- Inflamarea pielii (celulită)
- Nivel crescut în sânge al lipidelor (grăsimi) (hipertrigliceridemie, valoare mare a trigliceridelor)
- Nivel scăzut în sânge de fosfat (hipofosfatemie)
- Nivel crescut al zahărului în sânge (hiperglicemie)
- Oboseală, senzație de lipsă de aer, amețeli, paloarea pielii (semne ale unui nivel scăzut al celulelor roșii din sânge, cunoscută și ca anemie)
- Febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (semn al unui număr scăzut de celule albe, cunoscută și ca leucopenie, limfopenie, neutropenie)
- Dureri de cap, amețeli, semne ale tensiunii arteriale mari (hipertensiune)
- Sîngerare spontană sau învinețire (semne ale unui număr scăzut al trombocitelor, cunoscută și ca trombocitopenie)
- Durere la nivelul gurii
- Sîngerare la nivelul nasului (epistaxis)
- Stare de rău la stomac (greață)
- Durere de stomac
- Durere severă în partea de jos a abdomenului și în zona pelviană, care poate fi ascuțită, cu menstruație neregulată (chist ovarian)
- Cantitate excesivă de gaze în intestine (flatulență)
- Constipație
- Durere abdominală, greață, vărsături, diaree, umflare și balonare la nivelul abdomenului (semne ale inflamației mucoasei stomacului, cunoscută și ca gastroenterită sau gastroenterită virală)
- Piele uscată, mâncărimi (prurit)
- Boală inflamatorie a pielii, caracterizată de înroșire, mâncărime și chisturi umplute cu lichid care supurează și care se descuamează, devin cruste sau se întăresc (dermatită acneiformă)
- Căderea părului (alopecie)
- Proteine în urină.
- Tulburări de menstruație, cum sunt menstrre abundente (menoragie) sau sîngerări vaginale
- Probleme cu somnul (insomnie)
- Iritabilitate
- Agresivitate
- Concentrație crescută a unei enzime numite lactat dehidrogenază care furnizează informații despre sănătatea anumitor organe
- Nivel crescut al hormonului care declanșează ovulația (nivel crescut al hormonului luteinizant din sânge)
- Scădere în greutate

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Spasme musculare, febră, urină de culoare roșu-maronie, care pot fi simptome ale unei tulburări musculare (rabdomioliză)
- Tuse, însoțită de flegmă, durere în piept, febră (semne ale inflamației căilor respiratorii, cunoscută și ca bronșită virală)
- Tulburare a gustului (disgeuzie)
- Tulburări de menstruație, cum sunt menstrre întârziate
- Nivel crescut al hormonului reproducător feminin (nivel crescut al hormonului foliculostimulant din sânge).

**Dacă aceste reacții adverse se agravează, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră și/sau farmacistului. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea dacă tratamentul este întrerupt timp de câteva zile.**

Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții care iau everolimus pentru tratamentul unor afecțiuni altele decât CST:

- Tulburări la nivelul rinichilor: frecvență modificată a urinării sau absența urinării pot fi simptome ale insuficienței renale și au fost observate la unii pacienți cărora li s-a administrat everolimus. Alte simptome pot include rezultate modificate ale funcției rinichilor (creșterea concentrației de creatinină).
- Simptome de insuficiență cardiacă cum sunt senzație de lipsă de aer, dificultăți la respirație când vă întindeți la orizontală, umflarea picioarelor sau gambelor.
- Blocaj sau obstrucție a unui vas de sânge (venă) la nivelul piciorului (tromboză venoasă profundă). Simptomele pot include umflare și/sau durere la nivelul unuia dintre picioare, de obicei, la nivelul gambei, înroșire sau senzație de căldură la nivelul pielii în zona afectată
- Probleme cu vindecarea rănilor.
- Concentrații crescute ale zahărului din sânge (hiperglicemie).

Reactivarea hepatitei B a fost observată la unii pacienți tratați cu everolimus. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome ale hepatitei B în timpul tratamentului cu everolimus. Primele simptome pot include febră, erupție trecătoare pe piele, durere și inflamație la nivelul articulațiilor. Alte simptome pot include oboseală, pierderea poftei de mâncare, greață, icter (colorarea în galben a pielii) și durere în partea dreaptă superioară a abdomenului. Scaunele deschise la culoare sau urina închisă la culoare pot fi, de asemenea, semne ale hepatitei.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

## **5. Cum se păstrează Votubia**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
- Deschideți blisterul înaintea să luați Votubia comprimate.
- Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Votubia comprimate**

- Substanța activă este everolimus.  
Fiecare comprimat Votubia 2,5 mg conține everolimus 2,5 mg.  
Fiecare comprimat Votubia 5 mg conține everolimus 5 mg.  
Fiecare comprimat Votubia 10 mg conține everolimus 10 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxitoluen butilat (E 321), stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, crospovidonă tip A și lactoză anhidră.

### **Cum arată Votubia comprimate și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Votubia 2,5 mg sunt comprimate alungite, de culoare albă până la galben deschis. Acestea sunt marcate cu „LCL” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Comprimatele de Votubia 5 mg sunt comprimate alungite, de culoare albă până la galben deschis. Acestea sunt marcate cu „5” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Comprimatele de Votubia 10 mg sunt comprimate alungite, de culoare albă până la galben deschis. Acestea sunt marcate cu „UHE” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Votubia 2,5 mg comprimate este disponibil în cutii cu 10 x 1, 30 x 1 or 100 x 1 comprimate în blistere doză unitară, cu 10 x 1 comprimate fiecare.

Votubia 5 mg comprimate este disponibil în cutii cu 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate în blistere doză unitară, cu 10 x 1 comprimate fiecare.

Votubia 10 mg comprimate este disponibil în cutii cu 10 x 1, 30 x 1 or 100 x 1 comprimate în blistere doză unitară, cu 10 x 1 comprimate fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală**

**Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală**

**Votubia 3 mg comprimate pentru dispersie orală**

**Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală**  
everolimus

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este **Votubia** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați **Votubia**
3. Cum să luați **Votubia**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează **Votubia**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este **Votubia** și pentru ce se utilizează

**Votubia** comprimate pentru dispersie orală conține o substanță activă numită everolimus. Acesta este utilizat pentru a trata copiii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă și adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară (epilepsie), asociate cu o tulburare genetică numită complexul sclerozei tuberoase (CST) și care nu sunt controlate cu alte medicamente antiepileptice. Convulsiile parțiale afectează inițial numai o parte a creierului, dar se pot răspândi și extinde în zone mai mari, pe ambele părți ale creierului (numite „generalizare secundară”). **Votubia** comprimate pentru dispersie orală este administrat împreună cu alte medicamente pentru epilepsie.

De asemenea, **Votubia** este un medicament antitumoral care poate bloca dezvoltarea anumitor celule din organism. Aceasta poate reduce dimensiunea tumorilor de la nivelul creierului, numite astrocitome subependimale cu celule gigant (ASCG) care sunt, de asemenea, cauzate de CST.

**Votubia** comprimate pentru dispersie orală este utilizat pentru tratamentul ASCG asociate cu CST la adulți și copii pentru care intervenția chirurgicală nu este adecvată.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați **Votubia**

**Votubia** va fi prescris numai de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu ASCG sau convulsii și care are acces la efectuarea de analize de sânge care vor măsura cantitatea de **Votubia** din sângele dumneavoastră.

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului. Acestea pot fi diferite de informațiile generale conținute în acest prospect. Dacă aveți întrebări referitoare la **Votubia** sau motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului.

### **Nu luați Votubia**

- **dacă sunteți alergic** la everolimus, la substanțele înrudite cum ar fi sirolimus sau temsirolimus, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- Dacă ați avut reacții alergice înainte, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră pentru recomandări.

### **Atenționări și precauții**

#### **Înainte să luați Votubia, adresați-vă medicului dumneavoastră:**

- dacă aveți orice problemă cu ficatul sau dacă ați suferit vreodată de vreo boală care este posibil să vă fi afectat ficatul. În acest caz, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă prescrie o doză diferită de Votubia sau întrerupeți tratamentul fie un interval scurt de timp, fie definitiv.
- dacă suferiți de diabet zaharat (nivel ridicat de zahăr în sânge). Votubia poate crește nivelurile de zahăr din sânge și poate agrava diabetul zaharat. Aceasta poate conduce la necesitatea administrării de insulină și/sau tratamentului cu medicamente antidiabetice orale. Spuneți medicului dacă prezentați senzație excesivă de sete sau frecvență crescută a urinării.
- dacă trebuie să vi se facă un vaccin în timpul administrării Votubia deoarece vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. La copiii cu ASCG sau convulsii, este important să aibă loc o discuție cu medicul cu privire la programul de vaccinare specific copilăriei înainte de a se începe tratamentul cu Votubia.
- dacă aveți un nivel crescut de colesterol. Votubia poate crește concentrațiile de colesterol și/sau alte grăsimi din sânge.
- dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale majore sau dacă aveți încă o rană nevindecată după intervenția chirurgicală. Votubia poate crește riscul de complicații legate de vindecarea rănilor.
- dacă aveți o infecție. Tratamentul infecției poate fi necesar înainte de începerea tratamentului cu Votubia.
- dacă ați avut hepatită B pentru că aceasta poate apărea din nou în timpul tratamentului cu Votubia (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

De asemenea, Votubia poate:

- cauza ulceratii la nivelul cavității bucale (leziunii în interiorul gurii).
- slăbi sistemul imunitar. Prin urmare, puteți prezenta risc de infecții pe durata tratamentului cu Votubia. Dacă aveți febră sau alte semne ale unei infecții, adresați-vă medicului dumneavoastră. Unele infecții pot fi severe și pot avea consecințe letale la adulți, adolescenți și copii.
- afecta funcția rinichilor. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția rinichilor în timpul tratamentului cu Votubia.
- provoca scurtarea respirației, tuse și febră (vezi punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

**Spuneți imediat medicului** dacă prezentați aceste simptome.

Vi se vor efectua analize ale sângelui înainte de tratament și periodic în timpul tratamentului. Acestea vor verifica numărul de celule din sânge (leucocite, eritrocite și trombocite) pentru a vedea dacă Votubia are un efect nedorit asupra acestor celule. Se vor efectua, de asemenea, analize ale sângelui pentru a verifica funcția rinichilor (nivelurile creatininei, azotului din sânge sau proteinelor din urină), funcția ficatului (nivelul transaminazelor), precum și concentrațiile de zahăr și grăsimi din sânge deoarece și acestea pot fi afectate de Votubia.

Sunt necesare, de asemenea, analize periodice ale sângelui pentru a măsura cantitatea de Votubia din sângele dumneavoastră deoarece acest lucru îl va ajuta pe medicul dumneavoastră care este doza de Votubia pe care este necesar să o luați.



### **Copii și adolescenți**

Votubia poate fi utilizat la copii și adolescenți cu ASCG asociat cu CST.

Votubia nu va fi utilizat la copiii cu vârsta sub 2 ani, cu convulsii asociate CST.

### **Votubia împreună cu alte medicamente**

Votubia poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu Motubia, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să modifice doza de Motubia sau a celorlalte medicamente.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot crește riscul de reacții adverse la administrarea de Motubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol sau fluconazol și alte antifungice utilizate în tratamentul infecțiilor micotice.
- claritromicină, telitromicină sau eritromicină, antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene.
- ritonavir și alte medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV/SIDA.
- verapamil sau diltiazem, utilizate pentru tratamentul afecțiunilor inimii sau tensiunii arteriale crescute.
- dronedaronă, un medicament utilizat pentru reglarea frecvenței cardiace.
- ciclosporină, un medicament utilizat pentru a împiedica organismul să respingă organele transplantate.
- imatinib, utilizat pentru inhibarea creșterii celulelor anormale.
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, ramipril), utilizați pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau altor probleme cardiovasculare.

Următoarele medicamente pot reduce eficacitatea Motubia:

- rifampicină, utilizată în tratamentul tuberculozei (TBC).
- efavirenz sau nevirapină, utilizate pentru tratamentul infecțiilor cu HIV/SIDA.
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*), un preparat pe bază de plante medicinale utilizat în tratamentul depresiei și al altor afecțiuni.
- dexametazonă, un corticosteroid utilizat pentru tratamentul mai multor afecțiuni incluzând afecțiuni inflamatorii sau imunitare.
- fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital și alte antiepileptice utilizate pentru tratamentul crizelor sau convulsiilor.

Toate medicamentele enumerate mai sus trebuie evitate în timpul tratamentului cu Motubia. Dacă luați oricare din aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate trece pe un alt medicament sau poate modifica doza de Motubia.

Dacă luați un medicament împotriva crizelor epileptice, o modificare a dozei de medicament împotriva crizelor epileptice (creștere sau reducere) poate determina necesitatea modificării dozei de Motubia. Medicul dumneavoastră va decide acest lucru. Dacă doza dumneavoastră de medicament împotriva convulsiilor se modifică, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă urmați o dietă specific pentru a reduce frecvența convulsiilor dumneavoastră, vă rugăm să-l informați pe medicul dumneavoastră înainte de a lua Motubia.

### **Motubia împreună cu alimente și băuturi**

Evitați consumul de grepfrut și suc de grepfrut în timpul tratamentului cu Motubia.

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

### Sarcina

Votubia poate afecta fătul și nu este recomandat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze metode de contracepție foarte eficiente în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni de la oprirea tratamentului. Dacă, în pofida acestor măsuri, credeți că este posibil să fi rămas gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări **înainte** de a continua utilizarea Votubia.

### Alăptarea

Votubia poate afecta copilul alăptat. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze de Votubia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

### Fertilitatea

Votubia poate afecta fertilitatea pacienților de sex masculin și feminin. Discutați cu medicul dacă doriți să aveți copii.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit (oboseala este o reacție adversă frecventă), aveți grijă deosebită când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

## **Votubia conține lactoză**

Votubia conține lactoză (un zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Votubia**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Votubia este disponibil sub formă de comprimate și comprimate pentru dispersie orală. Luați întotdeauna numai comprimatele sau numai comprimatele pentru dispersie orală și niciodată o combinație a acestora. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât Votubia trebuie luat**

Medicul dumneavoastră va stabili doza de Votubia pe care trebuie să o luați în funcție de:

- vârsta dumneavoastră
- mărimea corpului dumneavoastră
- starea ficatului dumneavoastră
- alte medicamente pe care le luați.

Vi se vor face analize ale sângelui în timpul tratamentului cu Votubia. Acestea vor măsura cantitatea de Votubia din sângele dumneavoastră și pentru a identifica doza potrivită pentru dumneavoastră.

Dacă prezentați anumite reacții adverse (vezi punctul 4) în timp ce luați Votubia, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau întrerupe tratamentul, pentru scurt timp sau definitiv.

### **Administrarea acestui medicament**

- Luați Votubia comprimate pentru dispersie orală o dată pe zi.
- Luați-le la aceeași oră în fiecare zi.
- Le puteți lua cu sau fără alimente, dar trebuie să luați medicamentul la fel în fiecare zi.

### **Luați Votubia comprimate pentru dispersie orală numai sub formă de suspensie orală**

Nu mestecați sau sfărâmați comprimatele pentru dispersie orală. Nu le înghițiți întregi. Trebuie să amestecați comprimatele pentru suspensie orală cu apă pentru a obține un lichid tulbure (numit suspensie orală).

### **Cum se prepară și se administrează suspensia orală**

Pregătiți suspensia orală, amestecând comprimatele pentru dispersie orală cu apă fie într-o seringă pentru administrare orală, fie într-un pahar mic. Trebuie să beți suspensia imediat după ce ați pregătit-o. Dacă nu ați băut-o în maximum 30 minute când ați folosit o seringă pentru administrare orală sau în maximum 60 minute când ați folosit un pahar mic, aruncați suspensia și pregătiți una nouă. Vă rugăm să citiți instrucțiunile detaliate de la sfârșitul acestui prospect pentru a afla cum să procedați. Întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Informații speciale pentru aparținători**

Aparținătorilor li se recomandă să evite contactul cu suspensiile Votubia comprimate pentru dispersie orală. Spălați-vă pe mâini bine înainte și după prepararea suspensiei.

### **Dacă luați mai mult Votubia decât trebuie**

- Dacă ați luat prea mult Votubia sau dacă altcineva ia din greșeală comprimatele dumneavoastră pentru dispersie orală, adresați-vă unui medic sau mergeți la spital imediat. Poate fi necesar tratament de urgență.
- Luați cu dumneavoastră cutia și acest prospect, astfel încât medicul să știe ce anume ați luat.

### **Dacă uitați să luați Votubia**

Dacă uitați o doză, luați următoarea doză conform programului. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele pentru dispersie orală uitate.

### **Dacă încetați să luați Votubia**

Nu încetați administrarea Votubia comprimate pentru dispersie orală decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

NU mai luați Votubia și solicitați imediat asistență medicală dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezentați oricare dintre semnele de mai jos ale unei reacții alergice:

- dificultate la respirație sau înghițire
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului (semne ale angioedemului)
- mâncărimi severe la nivelul pielii, însoțite de erupții roșii sau mici umflături pe piele

## **Reacțiile adverse grave ale Votubia includ:**

### **Reacții adverse foarte frecvente** (*pot afecta peste 1 din 10 persoane*)

- Febră, tuse, dificultate la respirare, respirație șuierătoare (semne ale inflamației plămânilor cauzate de infecție, cunoscută și ca pneumonie)

### **Reacții frecvente** (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Umflare, senzație de greutate sau presiune, durere, mobilitate limitată la nivelul părților corpului (aceasta poate apărea oriunde în corp și este un posibil semn al unei acumulări anormale de lichid în țesuturile moi din cauza unui blocaj al sistemului limfatic, cunoscut și sub denumirea de limfoedem)
- Erupție trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirare sau înghițire, amețeli (semne de reacție alergică gravă, cunoscută și ca hipersensibilitate)
- Febră, tuse, dificultate la respirare, respirație șuierătoare (semne ale inflamației plămânilor, cunoscută și ca pneumonie)

### **Reacții mai puțin frecvente** (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Erupție trecătoare pe piele sub formă de vezicule cu lichid, care apar pe pielea înroșită (semne ale unei infecții virale care poate fi severă, cunoscută și ca herpes zoster)
- Febră, frisoane, respirație rapidă și bătăi rapide ale inimii, erupții trecătoare pe piele și, posibil, confuzie și dezorientare (semne ale unei infecții grave, cunoscută și ca sepsis)

**Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, spuneți imediat medicului dumneavoastră deoarece acestea pot avea consecințe care să vă pună viața în pericol.**

## **Alte reacții adverse posibile la Votubia includ:**

### **Reacții adverse foarte frecvente** (*pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*)

- Infecții la nivelul căilor respiratorii superioare
- Durere în gât și secreții nazale (rinofaringită)
- Durere de cap, presiune la nivelul ochilor, nasului sau obrazilor (semne ale inflamației sinusurilor și căilor nazale, cunoscută și ca sinuzită)
- Infecție a căilor urinare
- Concentrație mare a lipidelor (grăsimilor) din sânge (hipercolesterolemie)
- Poftă de mâncare scăzută
- Durere de cap
- Tuse
- Ulcerații la nivelul gurii
- Diaree
- Stare de rău (vărsături)
- Acnee
- Erupție trecătoare pe piele
- Stare de oboseală
- Febră
- Tulburări de menstruație, cum sunt absența menstrelor (amenoree) sau menstrre neregulate
- Durere în gât (faringită)

**Reacții adverse frecvente** (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Infecție a urechii medii
- Gingii umflate, care sîngerează (semne ale inflamației gingiilor, cunoscută și ca gingivită)
- Inflamarea pielii (celulită)
- Nivel crescut în sânge al lipidelor (grăsimi) (hipertrigliceridemie, valoare mare a trigliceridelor)
- Nivel scăzut în sânge de fosfat (hipofosfatemie)
- Nivel crescut al zahărului în sânge (hiperglicemie)
- Oboseală, senzație de lipsă de aer, amețeli, paloarea pielii (semne ale unui nivel scăzut al celulelor roșii din sânge, cunoscută și ca anemie)
- Febră, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (semn al unui număr scăzut de celule albe, cunoscută și ca leucopenie, limfopenie, neutropenie)
- Dureri de cap, amețeli, semne ale tensiunii arteriale mari (hipertensiune)
- Sîngerare spontană sau învinețire (semne ale unui număr scăzut al trombocitelor, cunoscută și ca trombocitopenie)
- Durere la nivelul gurii
- Sîngerare la nivelul nasului (epistaxis)
- Stare de rău la stomac (greață)
- Durere de stomac
- Durere severă în partea de jos a abdomenului și în zona pelviană, care poate fi ascuțită, cu menstruație neregulată (chist ovarian)
- Cantitate excesivă de gaze în intestine (flatulență)
- Constipație
- Durere abdominală, greață, vărsături, diaree, umflare și balonare la nivelul abdomenului (semne ale inflamației mucoasei stomacului, cunoscută și ca gastroenterită sau gastroenterită virală)
- Piele uscată, mâncărimi (prurit)
- Boală inflamatorie a pielii, caracterizată de înroșire, mâncărime și chisturi umplute cu lichid care supurează și care se descuamează, devin cruste sau se întăresc (dermatită acneiformă)
- Căderea părului (alopecie)
- Proteine în urină.
- Tulburări de menstruație, cum sunt menstrre abundente (menoragie) sau sîngerări vaginale
- Probleme cu somnul (insomnie)
- Iritabilitate
- Agresivitate
- Concentrație crescută a unei enzime numite lactat dehidrogenază care furnizează informații despre sănătatea anumitor organe
- Nivel crescut al hormonului care declanșează ovulația (nivel crescut al hormonului luteinizant din sânge)
- Scădere în greutate

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Spasme musculare, febră, urină de culoare roșu-maronie, care pot fi simptome ale unei tulburări musculare (rabdomioliză)
- Tuse, însoțită de flegmă, durere în piept, febră (semne ale inflamației căilor respiratorii, cunoscută și ca bronșită virală)
- Tulburare a gustului (disgeuzie)
- Tulburări de menstruație, cum sunt menstrre întârziate
- Nivel crescut al hormonului reproducător feminin (nivel crescut al hormonului foliculostimulant din sânge).

**Dacă aceste reacții adverse se agravează, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră și/sau farmacistului. Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea dacă tratamentul este întrerupt timp de câteva zile.**

Au fost raportate următoarele reacții adverse la pacienții care iau everolimus pentru tratamentul unor afecțiuni altele decât CST:

- Tulburări la nivelul rinichilor: frecvență modificată a urinării sau absența urinării pot fi simptome ale insuficienței renale și au fost observate la unii pacienți cărora li s-a administrat everolimus. Alte simptome pot include rezultate modificate ale funcției rinichilor (creșterea concentrației de creatinină).
- Simptome de insuficiență cardiacă cum sunt senzație de lipsă de aer, dificultăți la respirație când vă întindeți la orizontală, umflarea picioarelor sau gambelor.
- Blocaj sau obstrucție a unui vas de sânge (venă) la nivelul piciorului (tromboză venoasă profundă). Simptomele pot include umflare și/sau durere la nivelul unuia dintre picioare, de obicei, la nivelul gambei, înroșire sau senzație de căldură la nivelul pielii în zona afectată
- Probleme cu vindecarea rănilor.
- Concentrații crescute ale zahărului din sânge (hiperglicemie).

Reactivarea hepatitei B a fost observată la unii pacienți tratați cu everolimus. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome ale hepatitei B în timpul tratamentului cu everolimus. Primele simptome pot include febră, erupție trecătoare pe piele, durere și inflamație la nivelul articulațiilor. Alte simptome pot include oboseală, pierderea poftei de mâncare, greață, icter (colorarea în galben a pielii) și durere în partea dreaptă superioară a abdomenului. Scaunele deschise la culoare sau urina închisă la culoare pot fi, de asemenea, semne ale hepatitei.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

## **5. Cum se păstrează Votubia**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
- Deschideți blisterul înaintea să luați Votubia comprimate pentru dispersie orală.
- Stabilitatea suspensiei gata de administrare a fost demonstrată pentru 60 minute. Suspensia se administrează imediat după preparare. Dacă nu se administrează în 60 minute de la preparare, suspensia trebuie aruncată și trebuie preparată o nouă suspensie.
- Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Votubia comprimate pentru dispersie orală

- Substanța activă este everolimus.  
Fiecare comprimat Votubia 1 mg pentru dispersie orală conține everolimus 1 mg.  
Fiecare comprimat Votubia 2 mg pentru dispersie orală conține everolimus 2 mg.  
Fiecare comprimat Votubia 3 mg pentru dispersie orală conține everolimus 3 mg.  
Fiecare comprimat Votubia 5 mg pentru dispersie orală conține everolimus 5 mg.
- Celelalte componente sunt hidroxitoluen butilat (E 321), stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, crospovidonă tip A, manitol, celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru.

### Cum arată Votubia comprimate pentru dispersie orală și conținutul ambalajului

Comprimatele de Votubia 1 mg pentru dispersie orală sunt comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu o margine fațetată și fără linie mediană. Acestea sunt marcate cu „D1” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Comprimatele de Votubia 2 mg pentru dispersie orală sunt comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu o margine fațetată și fără linie mediană. Acestea sunt marcate cu „D2” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Comprimatele de Votubia 3 mg pentru dispersie orală sunt comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu o margine fațetată și fără linie mediană. Acestea sunt marcate cu „D3” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Comprimatele de Votubia 5 mg pentru dispersie orală sunt comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la galben deschis, cu o margine fațetată și fără linie mediană. Acestea sunt marcate cu „D5” pe una dintre fețe și cu „NVR” pe cealaltă față.

Votubia 1 mg comprimate pentru dispersie orală este disponibil în cutii cu 30 comprimate pentru dispersie orală în blistere doză unitară, a câte 10 x 1 comprimate fiecare. Votubia 2 mg comprimate pentru dispersie orală este disponibil în cutii cu 10 x 1, 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate pentru dispersie orală în blistere doză unitară, a câte 10 x 1 comprimate fiecare. Votubia 3 mg și Votubia 5 mg comprimate pentru dispersie orală sunt disponibile în cutii cu 30 x 1 sau 100 x 1 comprimate pentru dispersie orală în blistere doză unitară, a câte 10 x 1 comprimate fiecare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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



**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

**Citiți și urmați aceste instrucțiuni cu atenție pentru a ști cum se prepară corect medicamentul. Acesta va arăta ca un lichid tulbure (numit suspensie orală).**

**Utilizați numai o seringă pentru administrare orală sau un pahar mic pentru prepararea și administrarea Votubia – nu le utilizați în alte scopuri.**

### **Informații importante:**

Luați Votubia comprimate pentru dispersie orală numai sub formă de suspensie.

Aceste instrucțiuni se referă la administrarea unei doze între 1 mg și 10 mg.

- Doza maximă pe care o puteți lua o dată, utilizând seringă pentru administrare orală sau paharul, este de 10 mg, utilizând maximum 5 comprimate pentru dispersie orală.
- Dacă trebuie să luați o doză mai mare sau să utilizați mai mult de 5 comprimate pentru dispersie orală, împărțiți doza în două prize și repetați pașii, utilizând aceeași seringă sau același pahar pentru utilizare orală.
- Întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau farmacistul despre modul de împărțire a dozei în două prize, dacă nu sunteți sigur.

Aparținătorii trebuie să evite contactul suspensiei orale cu pielea. Nu lăsați medicamentul la îndemâna copiilor.

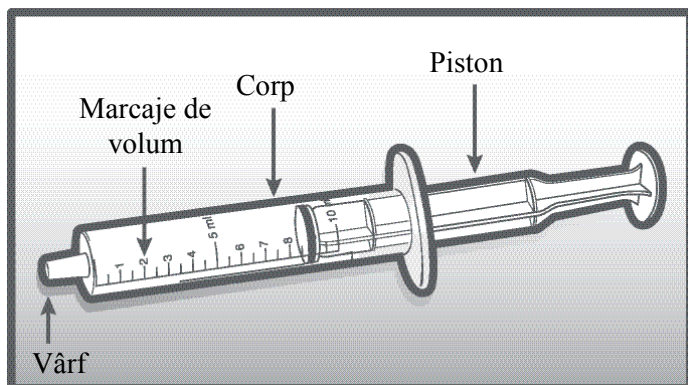
Utilizați numai apă (apă potabilă de la robinet sau apă plată îmbuteliată) pentru a prepara suspensia orală. Nu utilizați sucuri sau alte lichide.

Pacientul trebuie să bea suspensia imediat după ce a pregătit-o. Dacă pacientul nu o bea în maximum 30 minute, dacă a folosit o seringă pentru administrare orală, sau în maximum 60 minute, dacă a folosit un pahar mic, trebuie să arunce suspensia și să pregătească una nouă.

### **Instrucțiuni pentru aparținătorii care pregătesc suspensia utilizând o seringă pentru administrare orală:**

Aveți nevoie de:

- blister cu Votubia comprimate pentru dispersie orală
- foarfecă pentru tăierea blisterului
- seringă de 10 ml pentru administrare orală, cu marcaje de 1 ml (de unică folosință): vezi figura de mai jos
- 2 pahare curate
- aproximativ 30 ml de apă



---

## Pregătirea

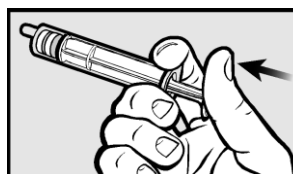
1. Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini.
2. Luați seringa de 10 ml pentru administrare orală și trageți pistonul în afară, scoțându-l complet din corpul serigii.



---

## Adăugarea comprimatelor pentru dispersie orală

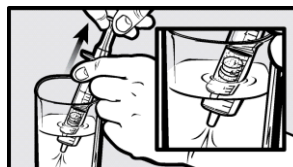
3. Utilizați foarfeca pentru a tăia blisterul de-a lungul liniei perforate. Scoateți comprimatele pentru dispersie orală din blister. Puneți-le imediat în corpul seringii pentru administrare orală.
4. Reintroduceți pistonul în corpul seringii pentru administrare orală. Împingeți pistonul în interior până atinge comprimatele pentru dispersie orală.



---

## Adăugarea apei

5. Umpleți cu apă un pahar mic (apă potabilă de la robinet sau apă plată, îmbuteliată). Puneți vârful seringii în apă. Extrageți aproximativ 5 ml de apă, trăgând ușor pistonul până ajunge la marcajul de 5 ml de pe seringă.

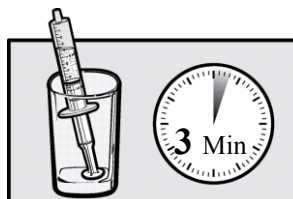
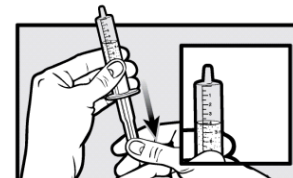


Notă: Cantitatea de apă din seringă pentru administrare orală nu trebuie să fie exactă, însă trebuie acoperite toate comprimatele. Dacă vreun comprimat se blochează în partea de sus, uscată, a seringii pentru administrare orală, bateți ușor seringă până cade în apă.

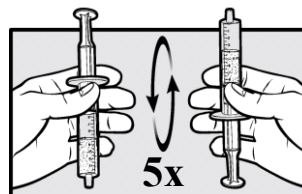
---

## Amestecarea medicamentului

6. Țineți seringă pentru administrare orală cu vârful în sus. Trageți încet pistonul pentru a introduce aer în seringă până la marcajul de 9 ml al seringii.
7. Puneți seringă plină pentru administrare orală într-un pahar curat și gol, cu vârful în sus. Așteptați timp de 3 minute până când comprimatele pentru dispersie orală s-au dizolvat complet.



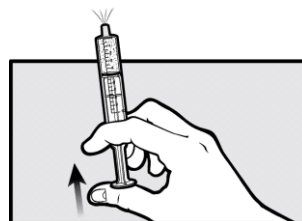
8. Amestecați medicamentul, întorcând ușor seringă în sus și în jos, de cinci ori, înainte de administrarea dozei. Nu o agitați. Administrați suspensia orală imediat. Dacă nu o utilizați în maximum 30 minute, aruncați-o și pregătiți o nouă suspensie.



---

### Scoaterea aerului

9. Țineți seringă pentru administrare orală cu vârful în sus. Împingeți încet pistonul în sus pentru a scoate cea mai mare parte a aerului (în vârful poate rămâne o cantitate mică de aer).



---

### Administrarea medicamentului

10. Puneți seringă pentru administrare orală în gura pacientului. Împingeți ușor pistonul pentru a scoate întreg conținutul seringii pentru administrare orală.

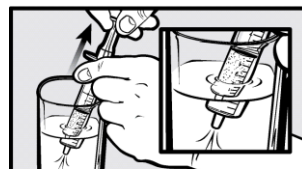


11. Scoateți cu atenție seringă pentru administrare orală din gura pacientului.

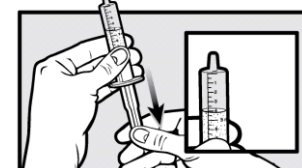
---

### Asigurați-vă că ați administrat întreaga doză de medicament

12. Introduceți vârful seringii pentru administrare orală într-un pahar plin cu apă. Extrageți 5 ml de apă, trăgând încet pistonul în exterior.



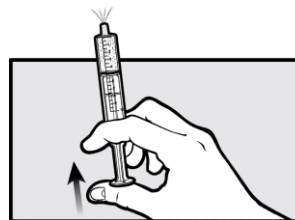
13. Țineți seringă pentru administrare orală cu vârful în sus. Trageți încet pistonul pentru a introduce aer în seringă până la marcajul de 9 ml al seringii.



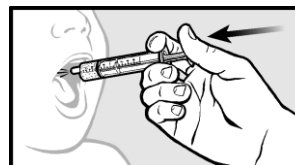
14. Ținând seringă cu vârful în sus, învârtiți ușor apa pentru a colecta medicamentul rămas.



15. Țineți seringa pentru administrare orală cu vârful în sus.  
Împingeți încet pistonul pentru a scoate cea mai mare parte a aerului.



16. Puneți seringa pentru administrare orală în gura pacientului.  
Împingeți ușor pistonul pentru a administra întreg conținutul seringii pentru administrare orală.



17. Scoateți cu atenție seringa pentru administrare orală din gura pacientului.

**Dacă doza totală prescrisă depășește 10 mg sau trebuie preparată utilizând mai mult de 5 comprimate pentru dispersie orală, repetați pașii 2 - 17 pentru a administra complet doza.**

---

#### **Curățarea după administrare**

18. Întrebați farmacistul cum să aruncați seringa pentru administrare orală.
19. Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini.

#### **Instrucțiuni pentru aparținătorii care pregătesc suspensia utilizând un pahar mic:**

Aveți nevoie de:

- blister cu Votubia comprimate pentru dispersie orală
- foarfecă pentru tăierea blisterului
- 1 pahar mic (volum maxim de 100 ml)
- recipient de 30 ml pentru măsurarea cantității de apă
- aproximativ 50 ml de apă pentru prepararea suspensiei
- lingură pentru amestecare

---

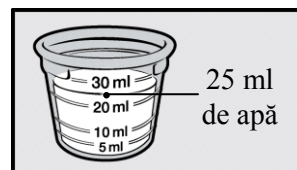
## Pregătirea

1. Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini.

---

## Adăugarea apei

2. Adăugați aproximativ 25 ml de apă în recipientul de dozare de 30 ml. Cantitatea de apă adăugată nu trebuie să fie exactă.



3. Turnați apa din recipientul de dozare în pahar.



---

## Adăugarea comprimatelor pentru dispersie orală

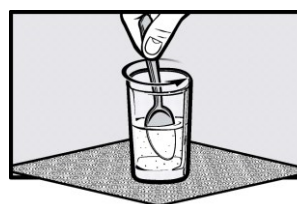
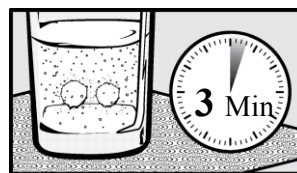
4. Utilizați foarfeca pentru a tăia blisterul de-a lungul liniei perforate. Scoateți comprimatele pentru dispersie orală din blister.
5. Adăugați comprimatele pentru dispersie orală în apă.



---

## Amestecarea medicamentului

6. Așteptați timp de 3 minute dizolvarea completă a comprimatelor pentru dispersie orală.
7. Amestecați ușor conținutul paharului cu lingura, apoi treceți imediat la pasul 8.



---

## Administrarea medicamentului

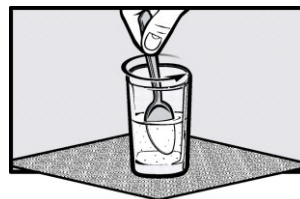
8. Pacientul trebuie să bea imediat toată suspensie din pahar. Dacă suspensia nu este utilizată în maximum 60 minute, aruncați-o și pregătiți o nouă suspensie.



---

### Asigurați-vă că ați administrat întreaga doză de medicament

9. Umpleți din nou paharul cu aceeași cantitate de apă (aproximativ 25 ml). Amestecați conținutul cu lingura pentru a dizolva medicamentul rămas pe pahar și pe lingură.



10. Pacientul trebuie să bea întreaga cantitate de suspensie orală din pahar.  
**Dacă doza totală prescrisă depășește 10 mg sau trebuie preparată utilizând mai mult de 5 comprimate pentru dispersie orală, repetați pașii 2 - 10 pentru a administra complet doza.**



---

### Curățarea după administrare

11. Spălați bine paharul și lingura cu apă curată. Ștergeți paharul și lingura cu un prosop curat de hârtie. Puneți-le într-un loc curat și uscat până la următoarea utilizare.



12. Spălați-vă și ștergeți-vă pe mâini.