

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Votubia 2,5 mg δισκία  
Votubia 5 mg δισκία  
Votubia 10 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Votubia 2,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg everolimus.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 74 mg λακτόζης.

### Votubia 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 149 mg λακτόζης.

### Votubia 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg everolimus.

#### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 297 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

### Votubia 2,5 mg δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία μήκους περίπου 10,1 mm και πλάτους 4,1 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «LCL» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

### Votubia 5 mg δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία μήκους περίπου 12,1 mm και πλάτους 4,9 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «5» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

### Votubia 10 mg δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία μήκους περίπου 15,1 mm και πλάτους 6,0 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «UHE» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Νεφρικό αγγειομυολίπωμα που σχετίζεται με σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC)

Το Votubia ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με TSC οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών (βάσει παραγόντων όπως το μέγεθος του όγκου ή η παρουσία ανευρύσματος, ή η παρουσία πολλαπλών ή αμφοτερόπλευρων όγκων) αλλά για τους οποίους δεν απαιτείται άμεση χειρουργική επέμβαση.

Τα στοιχεία βασίζονται σε ανάλυση της μεταβολής του αθροίσματος του όγκου του αγγειομυολιπόματος.

#### Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα (SEGA) που σχετίζεται με TSC

Το Votubia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με SEGA που σχετίζεται με TSC, οι οποίοι χρειάζονται θεραπευτική επέμβαση αλλά δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση.

Η ένδειξη βασίζεται στην ανάλυση της αλλαγής του όγκου SEGA. Περαιτέρω κλινικό όφελος, όπως βελτίωση συμπτωμάτων σχετικά με την νόσο, δεν έχει αποδειχθεί.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Votubia θα πρέπει να ξεκινήσει από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με TSC και στην παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής.

#### Δοσολογία

##### Νεφρικό αγγειομυολίπωμα που σχετίζεται με TSC

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg everolimus άπαξ ημερησίως. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται τόσο όσο να παρατηρηθεί κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια επιπλέον δόση, αλλά να πάρει την επόμενη κανονική συνταγογραφημένη δόση.

##### SEGA που σχετίζεται με TSC

Μπορεί να απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη θεραπευτική δράση. Οι δόσεις που θα είναι ανεκτές και αποτελεσματικές διαφέρουν ανάμεσα στους ασθενείς. Παράλληλη θεραπεία με αντιεπιληπτικά μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του everolimus και μπορεί να συντελέσει σε αυτή τη μεταβλητότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η δοσολογία εξατομικεύεται με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) με την χρήση του τύπου Dubois, όπου το βάρος (W) είναι σε κιλογραμμάρια και το ύψος (H) σε εκατοστόμετρα:

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

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Votubia για τη θεραπεία των ασθενών με SEGA είναι 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Μια υψηλότερη αρχική δόση των 7 mg/m<sup>2</sup> συνιστάται στους ασθενείς ηλικίας 1 έως λιγότερο από 3 ετών με βάση τις φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις (βλ. παράγραφο 5.2). Διαφορετικές δυνάμεις διασπειρόμενων δισκίων Votubia μπορεί να συνδυαστούν για την επίτευξη της επιθυμητής δοσολογίας.

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις everolimus στο ολικό αίμα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται, ώστε να επιτυγχάνονται κατώτατες συγκεντρώσεις 5 έως 15 ng/ml. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ώστε να επιτευχθούν ψηλότερες κατώτατες συγκεντρώσεις εντός των ορίων στόχων για επίτευξη της βέλτιστης αποτελεσματικότητας, σύμφωνα με την ανεκτικότητα.

Εξατομικευμένη δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται με αυξήσεις της δόσης των 2,5 mg για την επίτευξη της στοχευμένης κατώτατης συγκέντρωσης για τη βέλτιστη κλινική ανταπόκριση. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, η συγχορηγούμενη θεραπεία, και η πιο πρόσφατη κατώτατη συγκέντρωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον σχεδιασμό για την τιτλοποίηση της δόσης. Η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης μπορεί να βασίζεται σε απλή αναλογία:

Νέα δόση everolimus = σημερινή δόση x (στοχευμένη συγκέντρωση / σημερινή συγκέντρωση)

Για παράδειγμα, η σημερινή δόση ενός ασθενή με βάση το BSA είναι 2,5 mg με συγκέντρωση σταθερής κατάστασης 4 ng/ml. Για επίτευξη της στοχευμένης συγκέντρωσης πάνω από το κατώτερο όριο  $C_{min}$  των 5 ng/ml, π.χ. 8 ng/ml, η νέα δόση του everolimus θα είναι 5 mg (μια αύξηση των 2,5 mg από τη σημερινή καθημερινή δόση). Σε περιπτώσεις όπου η αναθεωρημένη δόση δεν είναι πολλαπλάσιο των 2,5 mg, θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στην επόμενη διαθέσιμη δύναμη δισκίου.

Οι δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς με SEGA είναι ίδιες με εκείνες για τον ενήλικο πληθυσμό με SEGA, με εξαίρεση τους ασθενείς από 1 έως λιγότερο από 3 ετών και αυτούς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο «Ηπατική δυσλειτουργία» πιο κάτω και παράγραφο 5.2).

Ο όγκος του SEGA πρέπει να αξιολογείται περίπου 3 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας με Votubia, με μεταγενέστερες προσαρμογές δόσης λαμβάνοντας υπόψη τις μεταβολές του όγκου του SEGA, την αντίστοιχη κατώτατη συγκέντρωση και την ανοχή.

Όταν επιτευχθεί μια σταθερή δόση, πρέπει να παρακολουθούνται οι κατώτατες συγκεντρώσεις κάθε 3 έως 6 μήνες σε ασθενείς με μεταβολή BSA, ή κάθε 6 έως 12 μήνες σε ασθενείς με σταθερή BSA, για την διάρκεια της θεραπείας.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται τόσο όσο να παρατηρηθεί κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια επιπλέον δόση, αλλά να πάρει την επόμενη κανονική συνταγογραφημένη δόση.

#### Προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αντιμετώπιση σοβαρών ή μη ανεκτών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να χρήζει προσωρινής μείωσης της δόσης ή/και διακοπής της θεραπείας με Votubia. Για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1, συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, η προτεινόμενη δόση είναι περίπου 50% χαμηλότερη από την προηγούμενη ημερήσια δόση. Για μειώσεις της δόσης σε δόσεις κάτω από την μικρότερη διαθέσιμη δύναμη, θα πρέπει να αξιολογηθεί εναλλακτικό ημερήσιο δοσολογικό σχήμα.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για την προσαρμογή δόσης συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

**Πίνακας 1 Συστάσεις προσαρμογής της δόσης του Votubia**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Σοβαρότητα<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή δόσης του Votubia</b>
Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Εξέταση διακοπής της θεραπείας μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως. Διακοπή της θεραπείας εάν παρουσιαστεί αποτυχία υποχώρησης εντός 4 εβδομάδων.
	Βαθμού 3	Διακοπή του Votubia έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν σε Βαθμό $\leq 1$ . Εξέταση επανέναρξης του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia.
Στοματίτιδα	Βαθμού 2	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση. Αν η στοματίτιδα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες (εξαιρούμενων των μεταβολικών επεισοδίων)	Βαθμού 2	Εάν η τοξικότητα είναι ανεκτή, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν η τοξικότητα γίνει μη ανεκτή, προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση. Αν η τοξικότητα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Εξέταση επανέναρξης του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia.
Μεταβολικά επεισόδια (π.χ. υπογλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία)	Βαθμού 2	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης. Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia

Θρομβοπενία	Βαθμού 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση.
	Βαθμού 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
Ουδετεροπενία	Βαθμού 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση.
	Βαθμού 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) και χωρίς πυρετό. Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia.
<sup>1</sup> Η βαθμονόμηση βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI) v3.0		

#### Παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής

**Απαιτείται** η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του everolimus στο αίμα, με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας, για ασθενείς με SEGA. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από την αρχική δόση, μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της δόσης ή της φαρμακοτεχνικής μορφής, μετά από έναρξη ή μεταβολή στη συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) ή μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της ηπατικής κατάστασης (Child-Pugh) (βλ. παράγραφο «Ηπατική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2). Οι κατώτατες συγκεντρώσεις πρέπει να αξιολογούνται 2 με 4 εβδομάδες μετά από έναρξη ή μεταβολή στη συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) καθώς ο φυσικός χρόνος αποικοδόμησης των επαγωγικών ενζύμων πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του everolimus στο αίμα, με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας, είναι μια **επιλογή** που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς με νεφρικό αγγειομυελίωμα που σχετίζεται με TSC (βλ. παράγραφο 5.1) μετά από έναρξη ή μεταβολή στη συγχορήγηση επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) ή μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της ηπατικής κατάστασης (Child-Pugh) (βλ. παράγραφο «Ηπατική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2).

Όταν είναι δυνατό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια δοκιμασία και ο ίδιος εργαστηριακός έλεγχος για την παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Αλλαγή φαρμακοτεχνικών μορφών

Το Votubia διατίθεται σε δύο φαρμακοτεχνικές μορφές: δισκία και διασπειρόμενα δισκία. Τα δισκία Votubia και τα διασπειρόμενα δισκία Votubia **δεν** πρέπει να χρησιμοποιούνται ανταλλάξιμα. Οι δύο φαρμακοτεχνικές μορφές δεν πρέπει να συνδυάζονται για την επίτευξη της επιθυμητής δόσης. Η ίδια φαρμακοτεχνική μορφή πρέπει να χρησιμοποιείται με συνέπεια, όπως ενδείκνυται για την ένδειξη υπό αγωγή.

Κατά την αλλαγή των φαρμακοτεχνικών μορφών, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στην πλησιέστερη δύναμη μιλιγραμμαρίων της νέας φαρμακοτεχνικής μορφής και η κατώτατη συγκέντρωση everolimus πρέπει να αξιολογηθεί τουλάχιστον 1 εβδομάδα αργότερα (βλ. «Παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής» πιο πάνω).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς με νεφρικό αγγειομυολίπωμα που σχετίζεται με TSC:

- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A): η συνιστώμενη δόση είναι 7,5 mg ημερησίως
- Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B): η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ημερησίως
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C): το Votubia συνιστάται μόνο εάν το επιθυμητό όφελος υπερτερεί του κινδύνου, δεν πρέπει να υπερβαίνεται η δόση των 2,5 mg ημερησίως (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να γίνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν στον ασθενή παρουσιαστούν μεταβολές της κατάστασης της ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh).

Ασθενείς με SEGA που σχετίζεται με TSC:

Ασθενείς ηλικίας <18 ετών:

Το Votubia δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών με SEGA και ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών:

- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A): 75% της συνιστώμενης δόσης έναρξης η οποία υπολογίζεται με βάση την BSA (στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δύναμη)
- Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B): 50% της συνιστώμενης δόσης έναρξης η οποία υπολογίζεται με βάση την BSA (στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δύναμη)
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C): το Votubia συνιστάται μόνο εάν το επιθυμητό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Σε αυτή την περίπτωση, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται το 25% της συνιστώμενης δόσης έναρξης η οποία υπολογίζεται με βάση την BSA (στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δύναμη)

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις everolimus στο αίμα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από οποιαδήποτε αλλαγή στην ηπατική κατάσταση (Child-Pugh).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Votubia σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών με νεφρικό αγγειομυολίπωμα που σχετίζεται με TSC κατά την απουσία SEGA δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και το φαρμακοκινητικό προφίλ του Votubia σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους με TSC που έχουν SEGA δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν κάποια επίδραση του Votubia στην εφηβική ανάπτυξη.

## Τρόπος χορήγησης

Το Votubia θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, σταθερά με ή χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2). Τα δισκία Votubia θα καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται. Για ασθενείς με TSC οι οποίοι έχουν SEGA και οι οποίοι δεν μπορούν να καταπιούν δισκία, τα δισκία Votubia μπορεί να διαλύονται πλήρως σε ένα ποτήρι με περίπου 30 ml νερού ανακατεύοντας ελαφρά μέχρι το(α) δισκίο(α) να διαλυθεί(ούν) πλήρως (περίπου 7 λεπτά), αμέσως πριν από την κατάποση. Αφού καταποθεί το διάλυμα, κάθε υπόλειμμα πρέπει να διαλυθεί ξανά με τον ίδιο όγκο νερού, και να καταποθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα ραπαμυκίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα

Η μη λοιμώδης πνευμονίτιδα είναι μια επίδραση της κατηγορίας των παραγώγων ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του everolimus. Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβάνεται η διάμεση πνευμονοπάθεια) έχει περιγραφεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν everolimus για προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένα περιστατικά ήταν σοβαρά και σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε θανατηφόρος έκβαση. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα, όπως υποξία, υπεζοκοτική συλλογή, βήχας ή δύσπνοια και στους οποίους έχουν αποκλειστεί λοιμώδη, νεοπλασματικά και λοιπά μη ιατρικά αίτια με κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις. Κατά την διαφορική διάγνωση της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να αποκλειστούν ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) (βλ. παράγραφο «Λοιμώξεις» παρακάτω). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν αμέσως τυχόν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα.

Ασθενείς που αναπτύσσουν ακτινολογικές μεταβολές ενδεικτικές μη λοιμώδους πνευμονίτιδας και παρουσιάζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα, μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με Votubia χωρίς προσαρμογές της δόσης. Εάν τα συμπτώματα είναι μέτρια, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Μπορεί να ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών. Το Votubia μπορεί να ξεκινήσει και πάλι σε ημερήσια δόση περίπου κατά 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήτο προηγουμένως.

Για περιπτώσεις στις οποίες τα συμπτώματα μη λοιμώδους πνευμονίτιδας είναι σοβαρά, η θεραπεία με Votubia θα πρέπει να διακοπεί και μπορεί να ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών μέχρι να υποχωρήσουν τα κλινικά συμπτώματα. Το Votubia μπορεί να ξεκινήσει και πάλι σε ημερήσια δόση περίπου κατά 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήτο προηγουμένως ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Για τους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται η χρήση κορτικοστεροειδών για την θεραπεία της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας, μπορεί να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από την πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).



## Λοιμώξεις

Το everolimus έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων με ευκαιριακά παθογόνα (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν everolimus έχουν περιγραφεί εντοπισμένες και συστηματικές λοιμώξεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η πνευμονία, λοιπές βακτηριακές λοιμώξεις, διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ασπεργίλλωση, η καντιντίαση, ή πνευμονία από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) και ιογενείς λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν σοβαρές (π.χ. οδήγησαν σε σηψαιμία [συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας], αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια) και σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων με το Votubia. Προϋπάρχουσες λοιμώξεις θα πρέπει να θεραπεύονται κατάλληλα και να έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Votubia. Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Votubia, οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα και σημεία λοίμωξης, εάν διαγνωσθεί λοίμωξη να ξεκινούν αμέσως κατάλληλη θεραπεία και να συζητηθεί η διακοπή ή ο τερματισμός της θεραπείας με Votubia.

Σε περίπτωση διάγνωσης διηθητικής συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης, η θεραπεία με Votubia θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν everolimus. Η PJP/PCP πιθανόν να σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από PJP/PCP, όταν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

## Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που φανερώνονται μέσω συμπτωμάτων που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, αναφυλαξία, δύσπνοια, έξαψη, θωρακικό άλγος ή αγγειοοίδημα (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) έχουν παρατηρηθεί με το everolimus (βλ. παράγραφο 4.3).

## Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. πρήξιμο στους αεραγωγούς ή την γλώσσα, με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια) (βλέπε παράγραφο 4.5).

## Στοματίτιδα

Η στοματίτιδα, περιλαμβανομένων των στοματικών εξελκώσεων και της στοματικής βλεννογονίτιδας, είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.8). Η στοματίτιδα εμφανίζεται κυρίως εντός των πρώτων 8 εβδομάδων θεραπείας. Μια μονού σκέλους μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έκαναν θεραπεία με Afinitor (everolimus) και εξεμεσάνη κατέδειξε πως ένα στεροειδές πόσιμο διάλυμα ελεύθερο οιοπνεύματος, χορηγούμενο σαν στοματικό διάλυμα κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να μειώσει την εμφάνιση και την σοβαρότητα της στοματίτιδας (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αντιμετώπιση της στοματίτιδας μπορεί επομένως να περιλαμβάνει την προληπτική (στους ενήλικες) και/ή θεραπευτική χρήση τοπικών θεραπειών όπως ενός στεροειδούς πόσιμου διαλύματος ελεύθερου οιοπνεύματος που χρησιμοποιείται σαν στοματικό διάλυμα. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να αποφεύγονται προϊόντα που περιέχουν παράγωγα οιοπνεύματος, υπεροξειδίου του υδρογόνου, ιωδίου και θυμαριού καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση. Συνιστάται η παρακολούθηση και η θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που βασίζονται σε στεροειδή. Αντιμυκητιασικοί παράγοντες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εκτός εάν έχει διαγνωσθεί μυκητιασική λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.5).

## Αιμορραγία

Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας, μερικά με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με everolimus για ογκολογικές ενδείξεις. Δεν παρουσιάστηκαν σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για TSC.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν Votubia, ειδικά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με δραστικά συστατικά με γνωστή επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως επίσης και σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών. Οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά εάν υπάρχει συνδυασμός των παραγόντων κινδύνου.

## Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας

Περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μερικές με θανατηφόρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορεί να επιβαρύνουν περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία.

## Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

### Νεφρική λειτουργία

Αυξήσεις κρεατινίνης ορού, συνήθως ήπιες, και πρωτεϊνουρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Votubia (βλ. παράγραφο 4.8) Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η μέτρηση της ουρίας αίματος (BUN), των πρωτεϊνών στα ούρα ή της κρεατινίνης ορού πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

### Γλυκόζη αίματος

Υπεργλυκαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Votubia (βλ. παράγραφο 4.8) Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης ορού νηστείας πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα. Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση όταν το Votubia χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλούν υπεργλυκαιμία. Όταν είναι δυνατόν, η βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση θα πρέπει να επιτευχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας ενός ασθενούς με Votubia.

### Λιπίδια αίματος

Δυσλιπιδαιμία (περιλαμβανομένης της υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Votubia. Συνιστάται επίσης παρακολούθηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανα τακτά διαστήματα μετέπειτα, καθώς και αντιμετώπιση με την κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

### Αιματολογικές παράμετροι

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

### Αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), η οποία αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων, θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση ενός **μέτριας ισχύος** αναστολέα ή επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της Pgp δεν μπορεί να αποφευχθεί, μπορεί να απαιτείται η ρύθμιση της δόσης του Votubia (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με **ισχυρούς** αναστολείς του CYP3A4 προκαλεί δραματική αύξηση της συγκέντρωσης του everolimus στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.5). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να επιτρέψουν συστάσεις για τη δοσολογία σε αυτή την περίπτωση. Έτσι, η ταυτόχρονη θεραπεία με Votubia και **ισχυρούς** αναστολείς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Votubia λαμβάνεται σε συνδυασμό με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος λόγω των πιθανών αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων. Εάν το Votubia λαμβάνεται με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, κινιδίνη, παράγωγα των αλκαλοειδών της ερυσιβόδου ολύρας ή καρβαμαζεπίνη), ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις πληροφορίες για το προϊόν του από του στόματος υπόστρωμα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Votubia δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς:

- **Ηλικίας  $\geq 18$  ετών** και συνυπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) εκτός εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- **Ηλικίας  $< 18$  ετών οι οποίοι έχουν SEGA** και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A, B και C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Εμβολιασμοί

Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.5). Για παιδιατρικούς ασθενείς με SEGA οι οποίοι δεν χρειάζονται άμεση θεραπεία, συνιστάται η ολοκλήρωση της συνιστώμενης σειράς εμβολίων με ζώντες οργανισμούς σύμφωνα με τις τοπικές θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές πριν την έναρξη της θεραπείας.

### Επιπλοκές στην επούλωση τραύματος

Η διαταραγμένη επούλωση τραύματος είναι μια επίδραση της κατηγορίας των παραγώγων της ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του Votubia. Έτσι χρειάζεται προσοχή όταν το Votubia χρησιμοποιείται στην περι-εγχειρητική περίοδο.

### Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το everolimus είναι υπόστρωμα του CYP3A4, και επίσης υπόστρωμα και μέτριος αναστολέας της Pgp. Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη αποβολή του everolimus μπορεί να επηρεαστεί από προϊόντα που επηρεάζουν το CYP3A4 ή/και την Pgp. *In vitro*, το everolimus είναι ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP3A4 και μεικτός αναστολέας του CYP2D6.

Γνωστές και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένους αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 πιο κάτω.

##### Αναστολείς του CYP3A4 και της Pgp που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus

Ουσίες που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή της Pgp μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα μέσω μείωσης του μεταβολισμού ή της εκροής everolimus από εντερικά κύτταρα.

##### Επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp που μειώνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus

Ουσίες που είναι επαγωγείς του CYP3A4 ή της Pgp μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα μέσω αύξησης του μεταβολισμού ή της εκροής everolimus από εντερικά κύτταρα.

**Πίνακας 2** Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στο everolimus

Δραστική ουσία με βάση την αλληλεπίδραση	Αλληλεπίδραση - Αλλαγή στο AUC/C <sub>max</sub> του Everolimus Γεωμετρική μέση αναλογία (παρατηρούμενο όριο)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<b>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/Pgp</b>		
<b>Κετοконаζόλη</b>	AUC ↑15,3 φορές (όριο 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 φορές (όριο 2,6-7,0)	Η ταυτόχρονη θεραπεία με Votubia και ισχυρούς αναστολείς δεν συνιστάται.
<b>Ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του everolimus.	
<b>Τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη</b>		
<b>Νεφαζοδόνη</b>		
<b>Ριτοναβίρη, αταζαναβίρη, σανκουϊναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη</b>		
<b>Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4/Pgp</b>		
<b>Ερυθρομυκίνη</b>	AUC ↑4,4 φορές (όριο 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 φορές (όριο 0,9-3,5)	Χρειάζεται προσοχή όταν η συγχορήγηση μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 ή της Pgp δεν μπορεί να αποφευχθεί.  Για ασθενείς με νεφρικό αγγειομολίπωμα που σχετίζεται με TSC: Εάν απαιτείται για τον ασθενή ταυτόχρονη χορήγηση ενός μέτριας
<b>Ιματινίμπη</b>	AUC ↑ 3,7 φορές C <sub>max</sub> ↑ 2,2 φορές	
<b>Βεραπαμίλη</b>	AUC ↑3,5 φορές (όριο 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 φορές (όριο 1,3-3,8)	

<b>Κυκλοσπορίνη από το στόμα</b>	AUC ↑2,7 φορές (όριο 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 φορές (όριο 1,3-2,6)	<p>ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP, η μείωση της δόσης σε 5 mg ή 2,5 mg τη μέρα μπορεί να εξεταστεί. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για αυτή τη δοσολογική ρύθμιση. Λόγω μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων, η συνιστώμενη δόση μπορεί να μην είναι ιδανική για όλα τα άτομα, έτσι συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν ο μέτριας ισχύος αναστολέας διακοπεί, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 2 με 3 ημερών (μέσος χρόνος αποβολής για τους πλέον διαδεδομένους αναστολείς μέτριας ισχύος) πριν η δόση του Votubia επανέρθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης (βλ. επίσης Παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής στην παράγραφο 4.2).</p> <p><i>Για ασθενείς με SEGA που σχετίζεται με TSC:</i> Εάν απαιτείται για τον ασθενή συγχρόνηση ενός μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP, μειώστε την ημερήσια δόση κατά περίπου 50%. Μπορεί να απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από την προσθήκη ενός μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP. Εάν ο μέτριας ισχύος αναστολέας διακοπεί, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 2 με 3 ημερών (μέσος χρόνος αποβολής για τους πλέον διαδεδομένους αναστολείς μέτριας ισχύος) πριν η δόση του Votubia να επανέλθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη ταυτόχρονης χορήγησης. Η κατώτατη συγκέντρωση του everolimus πρέπει να αξιολογείται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)</p>
<b>Φλουκοναζόλη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Διλτιαζέμη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Δρονεδαρόνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Αμπρεναβίρη, φουσαμπρεναβίρη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Χυμός Γκρέιπφρουτ ή άλλη τροφή που επηρεάζει το CYP3A4/PgP</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης (η επίδραση ποικίλλει ευρέως).	Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται.

<b>Ισχυροί και μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A4</b>		
<b>Ριφαμπικίνη</b>	AUC ↓63% (όριο 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (όριο 10-70%)	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4.
<b>Δεξαμεθαζόνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	<i>Για ασθενείς με νεφρικό αγγειομολίπωμα που σχετίζεται με TSC:</i>
<b>Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη)</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	Εάν απαιτείται για τον ασθενή η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, πρέπει να εξεταστεί μια αύξηση της δόσης του Votubia από 10 mg/μέρα μέχρι 20 mg/μέρα χρησιμοποιώντας αυξήσεις των 5 mg ή λιγότερων την Ημέρα 4 και 8 μετά την έναρξη της χρήσης του επαγωγέα. Αυτή η δόση του Votubia προβλέπεται να ρυθμίσει την τιμή AUC στο όριο που παρατηρείται χωρίς τους επαγωγείς. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα με αυτή τη ρύθμιση της δόσης. Εάν διακοπεί η θεραπεία με τον επαγωγέα, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 3 με 5 ημερών (αρκετός χρόνος για σημαντική αναστροφή της επαγωγής του ενζύμου) πριν η δόση του Votubia να επανέρθει στη δόση που χρησιμοποιείτο πριν την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης (βλ. επίσης Παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής στην παράγραφο 4.2).
<b>Εφαβιρένζη, νεβιραπίνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	<i>Για ασθενείς με SEGA που σχετίζεται με TSC:</i> Για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να χρειαστεί αυξημένη δόση Votubia για να επιτευχθεί η ίδια έκθεση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς. Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται, ώστε να επιτυγχάνονται κατώτατες συγκεντρώσεις 5 έως 15 ng/ml. Εάν οι συγκεντρώσεις είναι κάτω από 5 ng/ml, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 2,5 mg ανά 2 εβδομάδες, ελέγχοντας το κατώτατο επίπεδο και αξιολογώντας την ανοχή πριν από την αύξηση της δόσης.  Η προσθήκη ενός ακόμα ταυτόχρονου δυνατού CYP3A4

		<p>επαγωγή μπορεί να μην χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του επιπρόσθετου επαγωγέα. Η προσαρμογή της δόσης με αυξήσεις των 2,5 mg όπως χρειάζεται για επίτευξη της στοχευμένης κατώτατης συγκέντρωσης.</p> <p>Η διακοπή σε έναν από τους πολλούς ισχυρούς CYP3A4 επαγωγείς μπορεί να μην χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται περίπου 2 εβδομάδες μετά την διακοπή σε έναν από τους πολλούς ισχυρούς CYP3A4 επαγωγείς. Εάν όλοι οι ισχυροί επαγωγείς διακοπούν, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 3 με 5 ημερών (αρκετός χρόνος για σημαντική αναστροφή της επαγωγής του ενζύμου) πριν η δόση του Votubia να επανέλθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 2 με 4 εβδομάδες μετά καθώς ο φυσικός χρόνος αποικοδόμησης των επαγωγικών ενζύμων πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
<b>Υπερικόν το διάτρητον (Hypericum Perforatum)</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη μείωση της έκθεσης.	Σκευάσματα που περιέχουν υπερικόν το διάτρητον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με everolimus.

Παράγοντες των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από το everolimus

Βάσει *in vitro* αποτελεσμάτων, οι συστηματικές συγκεντρώσεις που αποκτήθηκαν μετά από καθημερινές από του στόματος δόσεις των 10 mg κάνουν την αναστολή των Pgp, CYP3A4 και CYP2D6 απίθανη. Ωστόσο, η αναστολή του CYP3A4 και της Pgp στο έντερο δεν πρέπει να αποκλείεται. Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα κατέδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μιας από του στόματος δόσης μιδαζολάμης, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A, με το everolimus είχε ως αποτέλεσμα την κατά 25% αύξηση της  $C_{max}$  της μιδαζολάμης και την κατά 30% αύξηση της  $AUC_{(0-inf)}$  της μιδαζολάμης. Αυτή η επίδραση είναι πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 μέσω του εντέρου από το everolimus. Ως εκ τούτου το everolimus μπορεί να επηρεάσει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα των συγχορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4. Ωστόσο, μια κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση των συστηματικών χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 δεν αναμένεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στην EXIST-3 (Μελέτη CRAD001M2304), το everolimus αύξησε τις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση των αντιεπιληπτικών καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη, και τον μεταβολίτη κλοβαζάμης N desmethylclobazam περίπου κατά 10%. Η αύξηση στις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση αυτών των αντιεπιληπτικών μπορεί να μην είναι κλινικά σημαντική αλλά οι προσαρμογές στις δόσεις των αντιεπιληπτικών με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος π.χ. καρβαμαζεπίνη μπορεί να ληφθούν υπόψη. Το everolimus δεν είχε επίδραση στις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση των αντιεπιληπτικών που είναι υποστρώματα του CYP3A (κλοναζεπάμη, διαζεπάμη, φελβαμάτη και ζονισαμίδη).

#### Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ΜΕΑ

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εμβολιασμοί

Η ανοσοποιητική ανταπόκριση σε εμβολιασμό μπορεί να επηρεαστεί και, συνεπώς, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός κατά τη θεραπεία με Votubia. Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Votubia. Παραδείγματα εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς είναι: ενδορρινικό εμβόλιο για την γρίπη, εμβόλιο για την ιλαρά, την παρωτίτιδα, την ερυθρά, από του στόματος χορηγούμενο για την πολιομυελίτιδα, για τον BCG (Βάκιλλος Calmette-Guérin), τον κίτρινο πυρετό, την ανεμοβλογιά και TY21a για τον τύφο.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. με από του στόματος αγωγή, ενέσιμο ή μη-οιστρογονούχο ορμονικό εμφύτευμα για τον έλεγχο των γεννήσεων, αντισυλληπτικά με βάση την προγεστερόνη, υστερεκτομή, περίδεση σαλπίγγων, πλήρης αποχή, μέθοδοι φραγμού, ενδομητρική συσκευή (IUD), και/ή αντρική/ γυναικεία στείρωση) όσο λαμβάνουν everolimus και για έως 8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Δεν πρέπει να απαγορευθεί στους άντρες ασθενείς η προσπάθεια να τεκνοποιήσουν.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του everolimus σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας στο έμβρυο ή το κύημα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το everolimus δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το everolimus απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ωστόσο, στους αρουραίους το everolimus και/ή οι μεταβολίτες του διέρχονται άμεσα στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Έτσι, γυναίκες που λαμβάνουν everolimus δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.



## Γονιμότητα

Η πιθανότητα το everolimus να προκαλεί στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς δεν είναι γνωστή, παρόλα αυτά δευτεροπαθής αμηνόρροια και συσχετιζόμενη διαταραχή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) / θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 5.3 για προκλινικές παρατηρήσεις στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά συστήματα). Με βάση μη κλινικών ευρημάτων, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα μπορεί να μειωθούν με τη χρήση everolimus (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Votubia έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές εάν παρουσιάσουν κόπωση κατά τη θεραπεία με Votubia.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πιλοτικές μελέτες φάσης III, συμπεριλαμβανομένων διπλά-τυφλών και ανοικτών θεραπευτικών περιόδων και μία μη-τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ενός θεραπευτικού σκέλους μελέτη φάσης II συμβάλλουν στο προφίλ ασφαλείας του Votubia (n=612, συμπεριλαμβανομένων 409 ασθενών <18 ετών, διάμεση διάρκεια έκθεσης 36,8 μηνών [εύρος 0,5 έως 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III συγκρίνοντας συμπληρωματική θεραπεία μειωμένης και αυξημένης έκθεσης στο everolimus (χαμηλή συγκέντρωση [LT] εύρος 3-7 ng/ml [n=117] και αυξημένη συγκέντρωση [HT] εύρος 9-15 ng/ml [n=130]) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=119), σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις μερικής εκδήλωσης που λαμβάνουν 1 έως 3 αντιεπιληπτικά. Η μέση διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου ήταν 18 εβδομάδες. Η συνολική διάμεση διάρκεια έκθεσης του Votubia (361 ασθενείς που έχουν πάρει τουλάχιστον μία δόση everolimus) ήταν 30,4 μήνες (εύρος 0,5 έως 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III του everolimus (n=79) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=39) σε ασθενείς με TSC συν νεφρικό αγγειομυολίπωμα (n=113) ή σποραδική λεμφαγγειολιπομωμάτωση (LAM) συν νεφρικό αγγειομυολίπωμα (n=5). Η διάμεση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας της μελέτης ήταν 48,1 εβδομάδες (εύρος 2 έως 115) για τους ασθενείς που λάμβαναν Votubia και 45,0 εβδομάδες (εύρος 9 έως 115) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.. Η συνολική διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Votubia (112 ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον μια δόση everolimus) ήταν 46,9 μήνες (εύρος 0,5 έως 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III του everolimus (n=78) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=39) σε ασθενείς με TSC οι οποίοι είχαν SEGA ανεξαρτήτως ηλικίας. Η διάμεση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας της μελέτης ήταν 52,2 εβδομάδες (εύρος 24 έως 89) για τους ασθενείς που έλαβαν Votubia και 46,6 εβδομάδες (εύρος 14 έως 88) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συνολική διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Votubia (111 ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον μια δόση everolimus) ήταν 204,9 εβδομάδες (εύρος 8,1 έως 253,7).
- CRAD001C2485: Αυτή ήταν μια προοπτική, ανοικτή, ενός θεραπευτικού σκέλους μελέτη φάσης II του everolimus σε ασθενείς με SEGA (n=28). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 47,1 μήνες (εύρος 1,9 έως 58,3).

Τα ανεπιθύμητα γεγονότα που θεωρούνται ότι συσχετίζονται με τη χρήση του Votubia (ανεπιθύμητες ενέργειες), με βάση την αναθεώρηση και ιατρική αξιολόγηση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις πιο πάνω μελέτες περιγράφονται πιο κάτω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 1/10$ ) βάσει των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφάλειας είναι (σε φθίνουσα σειρά): στοματίτιδα, πυρεξία, ρινοφαρυγγίτιδα, διάρροια, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, έμετος, βήχας, εξάνθημα, κεφαλαλγία, αμηνόρροια, ακμή, πνευμονία, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, φαρυγγίτιδα, μειωμένη όρεξη, κόπωση, υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 (επίπτωση  $\geq 1\%$ ) ήταν πνευμονία, στοματίτιδα, αμηνόρροια, ουδετεροπενία, πυρεξία έμμηνος ρύση ακανόνιστη, υποφωσφοραιμία, διάρροια και κυτταρίτιδα. Οι βαθμίδες ακολουθούν την έκδοση 3.0 και 4.03 CTCAE.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων ασθενών που λάμβαναν everolimus κατά τις τρεις μελέτες του TSC (συμπεριλαμβανομένων τις διπλά τυφλής και της ανοικτής φάσης επέκτασης, όπου εφαρμοζόταν). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 3** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μελέτες του TSC

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού, πνευμονία <sup>α</sup> , ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, , φαρυγγίτιδα
Συχνές	Μέση ωτίτιδα, κυτταρίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, ιογενής γαστροεντερίτιδα, ουλίτιδα
Όχι συχνές	Έρπης ζωστήρας, σηψαιμία, ιογενής βρογχίτιδα
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές	Αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές	Υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υπερχοληστερολαιμία
Συχνές	Υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια, υποφωσφοραιμία, υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Αϋπνία, επιθετικότητα, ευερεθιστότητα
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Δυσγευσία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές	Υπέρταση
Συχνές	Λεμφοίδημα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Πολύ συχνές	Βήχας
Συχνές	Επίσταξη, πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Στοματίτιδα <sup>β</sup> , διάρροια, έμετος
Συχνές	Δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, άλγος του στόματος, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα <sup>γ</sup> , ακμή
Συχνές	Ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, κνησμός, αλωπεκία
Όχι συχνές	Αγγειοίδημα

<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Όχι συχνές	Ραβδομύτωση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Πρωτεϊνουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Πολύ συχνές	Αμηνόρροια <sup>δ</sup> , έμμηνος ρύση ακανόνιστη <sup>δ</sup>
Συχνές	Μηνορραγία, κύστη στις ωθήκες, κολπική αιμορραγία
Όχι συχνές	Καθυστερημένη έμμηνος ρύση <sup>δ</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Πυρετός, κόπωση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές	Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη ωχρινοτρόπος ορμόνη αίματος, μειωμένο σωματικό βάρος
Όχι συχνές	Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη
<sup>α</sup>	Περιλαμβάνει πνευμονία από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
<sup>β</sup>	Συμπεριλαμβάνεται (πολύ συχνές) η στοματίτιδα, η εξέλκωση του στόματος, το αφθώδες έλκος, (συχνές) η εξέλκωση στη γλώσσα, η εξέλκωση στα χείλη και (όχι συχνές) το άλγος από ουλίτιδα, η γλωσσίτιδα.
<sup>γ</sup>	Συμπεριλαμβάνεται (πολύ συχνές) το εξάνθημα, (συχνές) το ερυθματώδες εξάνθημα, ερύθημα και (όχι συχνές) το γενικευμένο εξάνθημα, το κηλιδωβλατιδώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα.
<sup>δ</sup>	Συχνότητα με βάση τον αριθμό των γυναικών ηλικίας 10 έως 55 ετών κατά την διάρκεια της θεραπείας στα συγκεντρωτικά δεδομένα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες, το everolimus έχει σχετιστεί με σοβαρές περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης είναι μια προβλεπόμενη αντίδραση κατά τις περιόδους ανοσοκαταστολής.

Σε αυθόρμητες αναφορές κατά τις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το everolimus έχει σχετιστεί με περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης), πρωτεϊνουρίας και αυξημένης κρεατινίνης ορού. Συνιστάται ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλ παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το everolimus έχει σχετιστεί με περιστατικά αιμορραγίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν θανατηφόρες εκβάσεις κατά τη χρήση για ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν παρουσιάστηκαν περιπτώσεις νεφρικής αιμορραγίας για την ένδειξη TSC.

Σε κλινικές μελέτες και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, το everolimus έχει συνδεθεί με περιστατικά πνευμονίας από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πρόσθετες σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ογκολογικές κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου ήταν καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, διαταραχή στην επούλωση πληγών και υπεργλυκαιμία.

Σε κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα με ή χωρίς την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, 22 από τους 28 ασθενείς με SEGA που μελετήθηκαν ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών και στην πιλοτική μελέτη φάσης III, 101 από τους 117 ασθενείς με SEGA που μελετήθηκαν ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Στην πιλοτική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις, οι 299 από τους 366 ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν κάτω των 18 ετών. Ο γενικός τύπος, η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στα παιδιά και έφηβους ήταν όμοια με αυτή των ενηλίκων, με εξαίρεση τις λοιμώξεις οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα, σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Ένα σύνολο 49 από 137 ασθενείς (36%) ηλικίας <6 ετών είχε λοιμώξεις Βαθμού 3/4, συγκριτικά με 53 από 272 ασθενείς (19%) ηλικίας 6 έως 18 ετών και 27 από 203 ασθενείς (13%) ηλικίας ≥18 ετών. Δύο θανατηφόρα περιστατικά λόγω λοίμωξης έχουν αναφερθεί σε 409 ασθενείς που λάμβαναν everolimus ηλικίας <18 ετών.

## Ηλικιωμένοι

Στα ογκολογικά συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας, 37% των ασθενών που έκαναν θεραπεία με everolimus ήταν ηλικίας ≥65 ετών. Ο αριθμός των ασθενών ογκολογίας με ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία οδήγησε στην διακοπή του everolimus ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς ≥65 ετών (20% έναντι 13%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες οδήγησαν στην διακοπή ήταν πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας), κόπωση, δύσπνοια και στοματίτιδα.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η αναφερόμενη εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο είναι πολύ περιορισμένη. Εφάπαξ δόσεις μέχρι 70 mg έχουν χορηγηθεί με αποδεκτή οξεία ανοχή στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Είναι απαραίτητο να αξιολογούνται τα επίπεδα του everolimus στο αίμα σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Το everolimus δεν θεωρείται ότι απομακρύνεται μέσω διύλισης σε οποιονδήποτε σχετικό βαθμό (λιγότερο από 10% έχει απομακρυνθεί μέσα σε 6 ώρες αιμοδιύλισης).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Περιορισμένος αριθμός παιδιατρικών ασθενών έχει εκτεθεί σε δόσεις άνω των 10 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Δεν έχουν αναφερθεί σημεία οξείας τοξικότητας σε αυτές τις περιπτώσεις.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλαστικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE10

#### Μηχανισμός δράσης

Το everolimus είναι εκλεκτικός αναστολέας της mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά). Η mTOR είναι μια βασική κινάση σερίνης-θρεονίνης, η δράση της οποίας είναι γνωστό πως επαναρυθμίζεται σε αριθμό ανθρώπινων καρκίνων. Το everolimus δεσμεύεται στην ενδοκυτταρική πρωτεΐνη FKBP-12, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο το οποίο αναστέλλει τη δράση του mTOR συμπλόκου-1 (mTORC1). Η αναστολή της μεταγωγής σημάτων mTORC1 παρεμβαίνει με τη μετάφραση και τη σύνθεση των πρωτεϊνών, μειώνοντας τη δράση της ριβοσωμικής πρωτεΐνης κινάσης S6 (S6K1) και του ευκαριωτικού παράγοντα επιμήκυνσης 4E-προσδένουσας πρωτεΐνης (4EBP-1) οι οποίοι ρυθμίζουν τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την αγγειογένεση και τη γλυκόλυση. Το everolimus μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Σε ασθενείς με TSC, η θεραπεία με everolimus αυξάνει τα επίπεδα VEGF-A και μειώνει τα επίπεδα VEGF-D. Το everolimus είναι ισχυρός αναστολέας της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών και των σχετιζόμενων με αιμοφόρα αγγεία λείων μυϊκών κυττάρων και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη γλυκόλυση σε συμπαγείς όγκους *in vitro* και *in vivo*.

Δύο πρωτεύοντες ρυθμιστές της μεταγωγής σημάτων mTORC1 είναι τα κατασταλτικά ογκογονίδια του συμπλέγματος οζώδους σκλήρυνσης 1 & 2 (TSC1, TSC2). Απώλεια του TSC1 ή του TSC2 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα Rheb-GTP, μιας GTPάσης της οικογένειας ras, η οποία αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο mTORC1 ώστε να προκαλέσει την ενεργοποίησή του. Η ενεργοποίηση της mTORC1 οδηγεί σε καθοδική αλληλουχία μεταγωγής σημάτων της κινάσης, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης των κινασών S6. Στο σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης, οι μεταλλάξεις αδρανισμού στα γονίδια TSC1 ή TSC2 οδηγούν σε σχηματισμό αμαρτώματος σε ολόκληρο τον οργανισμό.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Νεφρικό αγγειομολίωμα που σχετίζεται με TSC

Η EXIST-2 (μελέτη CRAD001M2302), μία τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III διεξήχθη για να αξιολογήσει της αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Votubia σε ασθενείς με TSC συν νεφρικό αγγειομολίωμα. Η παρουσία τουλάχιστον ενός αγγειομολιώματος  $\geq 3$  cm στη μεγαλύτερη διάμετρο με τη χρήση CT/MRI (βάση τοπικής ακτινολογικής αξιολόγησης) ήταν απαραίτητη για την είσοδο στη μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης του αγγειομολιώματος βάσει ανεξάρτητης κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης. Η ανάλυση στρωματοποιήθηκε με βάση τη χρήση αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων κατά την τυχαίοποίηση (ναι/όχι).

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το χρόνο έως την εξέλιξη του αγγειομολιώματος και το ποσοστό ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών.

Συνολικά 118 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν, 79 σε λήψη Votubia 10 mg ημερησίως και 39 σε λήψη εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 31 έτη (εύρος: 18 έως 61 έτη, το 46,6% ήταν <30 ετών κατά την εισαγωγή), το 33,9% ήταν άνδρες, και το 89,0% ήταν Καυκάσιοι. Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν, το 83,1% είχε αγγειομολιώματα  $\geq 4$  cm (28,8%  $\geq 8$  cm), το 78,0% είχε αμφοτερόπλευρα αγγειομολιώματα και το 39,0% είχε υποβληθεί σε προηγούμενο νεφρικό εμβολισμό/νεφρεκτομή. Το 96,6% παρουσίαζε δερματικές βλάβες κατά την έναρξη και το 44,1% είχε SEGA-στόχο (τουλάχιστον ένα SEGA  $\geq 1$  cm στη μεγαλύτερη διάμετρο).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο καταληκτικός στόχος που σχετίζεται με την καλύτερη συνολική ανταπόκριση του αγγειομολιπώματος επιτεύχθηκε με τα καλύτερα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης 41,8% (95% CI: 30,8, 53,4) για το σκέλος του Votubia σε σύγκριση με 0% (95% CI: 0,0, 9,0) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,0001$ ) (Πίνακας 4).

Οι ασθενείς που αρχικά λάμβαναν εικονικό φάρμακο είχαν τη δυνατότητα να μεταβιβαστούν σε everolimus κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του αγγειομολιπώματος και μετά την αναγνώριση ότι η θεραπεία με everolimus ήταν ανώτερη από τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Κατά τη τελική ανάλυση (4 χρόνια μετά από την τελευταία τυχαιοποίηση των ασθενών), η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε everolimus ήταν 204,1 εβδομάδες (εύρος από 2 έως 278). Το καλύτερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης του αγγειομολιπώματος είχε αυξηθεί στο 58,0% (95% CI: 48,3, 67,3), με ποσοστό σταθερής πορείας της νόσου 30,4% (Πίνακας 4).

Στο σκέλος των ασθενών που έλαβε θεραπεία με everolimus κατά τη διάρκεια της μελέτης, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις νεφρεκτομής που σχετίζεται με αγγειομολιπώμα και μόνο μία περίπτωση νεφρικού εμβολισμού έχει αναφερθεί.

**Πίνακας 4** EXIST-2 – Ανταπόκριση αγγειομολιπώματος

	Αρχική ανάλυση <sup>3</sup>			Τελική ανάλυση <sup>4</sup>
	Votubia n=79	Εικονικό φάρμακο n=39	Τιμή p	Votubia n=112
<b>Κύρια ανάλυση</b>				
<b>Ποσοστό ανταπόκρισης αγγειομολιπώματος<sup>1,2</sup> – %</b>	41,8	0	<0,0001	58,0
95% CI	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
<b>Καλύτερη συνολική ανταπόκριση αγγειομολιπώματος - %</b>				
Ανταπόκριση	41,8	0		58,0
Σταθερή νόσος	40,5	79,5		30,4
Εξέλιξη	1,3	5,1		0,9
Μη αξιολογήσιμη	16,5	15,4		10,7
<sup>1</sup>	Σύμφωνα με ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική επανεξέταση			
<sup>2</sup>	Οι ανταποκρίσεις του αγγειομολιπώματος επιβεβαιώθηκαν με επαναληπτική ακτινολογική απεικόνιση. Η ανταπόκριση ορίστηκε ως: $\geq 50\%$ μείωση στο άθροισμα του όγκου του αγγειομολιπώματος σε σχέση με το αρχικό, συν απουσία νέου αγγειομολιπώματος με μεγαλύτερη διάμετρο $\geq 1,0$ cm, καθώς και απουσία αύξησης νεφρικού όγκου $>20\%$ από το κατώτατο σημείο και απουσία αιμορραγίας βαθμού $\geq 2$ που σχετίζεται με αγγειομολιπώμα.			
<sup>3</sup>	Αρχική ανάλυση της διπλά τυφλής περιόδου.			
<sup>4</sup>	Η τελική ανάλυση συμπεριλαμβάνει ασθενείς που μεταβιβάστηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Μέση διάρκεια της έκθεσης σε everolimus 204,1 εβδομάδες.			

Σταθερές θεραπευτικές επιδράσεις στα ποσοστά ανταπόκριση του αγγειομολιπώματος παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν (δηλαδή χρήση αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων έναντι μη χρήσης αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων, φύλο, ηλικία και φυλή) στην αρχική ανάλυση αποτελεσματικότητας.

Κατά την τελική ανάλυση, η μείωση στα ποσοστά αγγειομολιπώματος βελτιώθηκε με αυξημένη διάρκεια θεραπείας με Votubia. Κατά τις εβδομάδες 12, 96 και 192, παρατηρήθηκαν μειώσεις  $\geq 30\%$  στο 75,0%, 80,6% και 85,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, αντίστοιχα. Παρομοίως, στα ίδια χρονικά σημεία, παρατηρήθηκαν μειώσεις  $\geq 50\%$  στο 44,2%, 63,3% και 68,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, αντίστοιχα.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του αγγειομυολιπώματος ήταν 11,4 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ δεν επετεύχθη στο σκέλος θεραπείας με everolimus (HR 0,08, 95% CI: 0,02, 0,37,  $p < 0,0001$ ). Εξέλιξη παρατηρήθηκε στο 3,8% των ασθενών στο σκέλος που έλαβε everolimus σε σύγκριση με 20,5% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα εκτιμώμενα ποσοστά χωρίς εξέλιξη στους 6 μήνες ήταν 98,4% για το σκέλος του everolimus και 83,4% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Κατά την τελική ανάλυση, ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του αγγειομυολιπώματος δεν επετεύχθη. Εξέλιξη του αγγειομυολιπώματος παρατηρήθηκε στο 14,3% των ασθενών. Τα εκτιμώμενα ποσοστά χωρίς εξέλιξη αγγειομυολιπώματος στους 24 μήνες και στους 48 μήνες ήταν 91,6% και 83,1%, αντίστοιχα.

Κατά την αρχική ανάλυση, παρατηρήθηκαν ποσοστά της ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών της τάξης του 26,0% (95% CI: 16,6, 37,2) για το σκέλος του Votubia και 0% (95% CI: 0,0, 9,5) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου ( $p = 0,0002$ ). Κατά την τελική ανάλυση, το ποσοστό της ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών αυξήθηκε στο 68,2% (95% CI: 58,5, 76,9), με ένα ασθενή να αναφέρει μια επιβεβαιωμένη ολοκληρωμένη κλινική δερματική βλάβη και δεν υπήρχαν ασθενείς που παρουσίασαν προοδευτική εξέλιξη της ασθένειας ως η καλύτερή τους απάντηση.

Η διερευνητική ανάλυση των ασθενών με TSC με αγγειομυολίωμα που είχαν επίσης SEGA, παρουσίασε ποσοστό ανταπόκρισης του SEGA (ποσοστό των ασθενών με  $\geq 50\%$  μείωση από την αρχική τιμή του στοχευμένου ποσοστού βλαβών σε περίπτωση απουσίας της εξέλιξης) 10,3% για το σκέλος του everolimus κατά την αρχική ανάλυση (σε σχέση με καμία αναφορά ανταπόκρισης στους 13 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο με βλάβη SEGA στην αρχική τιμή) και αυξήθηκε στο 48,0% κατά την τελική ανάλυση.

Η μετέπειτα ανάλυση των υποομάδων της EXIST-2 (μελέτη CRAD001M2302) κατά την διάρκεια της αρχικής ανάλυσης παρουσίασε ότι το ποσοστό ανταπόκρισης του αγγειομυολιπώματος μειώθηκε πιο κάτω από το όριο των 5 ng/ml (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5** EXIST-2 – Ποσοστά ανταπόκρισης αγγειομυολιπώματος μέσω κατηγοροποίησης διάρκειας χρόνου  $C_{min}$  κατά την αρχική ανάλυση

Κατηγοροποίησης διάρκειας χρόνου $C_{min}$	Αριθμός ασθενών	Ποσοστά ανταπόκρισης	Διάστημα εμπιστοσύνης 95%
$\leq 5$ ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
$> 5$ ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Διαφορά <sup>1</sup>		-0,224	-0,475, 0,027

<sup>1</sup> Η διαφορά είναι « $\leq 5$  ng/ml» πλυν « $> 5$  ng/ml»

#### SEGA που σχετίζεται με TSC

##### *Μελέτη φάσης III σε ασθενείς με SEGA*

Η EXIST-1 (Μελέτη CRAD001M2301), μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική φάσης III μελέτη του Votubia έναντι εικονικού φαρμάκου, διεξήχθη σε ασθενείς με SEGA, ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Votubia είτε εικονικό φάρμακο. Η παρουσία τουλάχιστον μιας βλάβης SEGA  $\geq 1.0$  cm στη μεγαλύτερη διάμετρο με τη χρήση MRI (βάση τοπικής ακτινολογικής αξιολόγησης) ήταν απαραίτητη για την είσοδο στη μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης του SEGA βάσει ανεξάρτητης κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης. Η ανάλυση στρωματοποιήθηκε με βάση τη χρήση αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων κατά την τυχαιοποίηση (ναι/όχι).

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανά ιεραρχική σειρά εξέτασης περιελάμβαναν την απόλυτη αλλαγή σε συχνότητα των συνολικών επιληπτικών κρίσεων ανά 24-ωρο EEG από την έναρξη έως την εβδομάδα 24, το χρόνο έως την εξέλιξη του SEGA και το ποσοστό ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 117 ασθενείς, 78 σε λήψη Votubia και 39 σε λήψη εικονικού φαρμάκου. Τα δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν γενικά καλά ισοζυγισμένα σε σχέση με τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου και το ιστορικό πριν τις αντι-SEGA θεραπείες. Στον συνολικό πληθυσμό, 57,3% των ασθενών ήταν άνδρες και 93% ήταν Καυκάσιοι. Η διάμεση ηλικία για τον συνολικό πληθυσμό ήταν 9,5 έτη (ηλικιακό εύρος για το σκέλος του Votubia: 1,0 έως 23,9; ηλικιακό εύρος για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου: 0,8 έως 26,6), το 69,2% των ασθενών ήταν ηλικίας 3 έως <18 ετών και 17,1% ήταν <3 ετών κατά την εισαγωγή.

Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν, το 79,5% είχε αμφοτερόπλευρα SEGAs, το 42,7% είχε  $\geq 2$  βλάβες SEGA στόχους, το 25,6% είχε κατώτερη ανάπτυξη, το 9,4% είχε σημεία εν τω βάθος παρεγχυματικής διήθησης, το 6,8% είχε ακτινογραφικές ενδείξεις υδροκέφαλου, και το 6,8% είχε υποβληθεί προηγουμένως σε επέμβαση σχετική με SEGA. Το 94,0% παρουσίαζε δερματικές βλάβες κατά την έναρξη και το 37,6% είχε στοχευμένες νεφρικές αγγειομυολιπωματικές βλάβες (τουλάχιστον ένα αγγειομυολίωμα  $\geq 1$  cm στη μεγαλύτερη διάμετρο).

Η διάμεση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας της μελέτης ήταν 9,6 μήνες (εύρος: 5,5 έως 18,1) για τους ασθενείς που έλαβαν Votubia και 8,3 μήνες (εύρος: 3,2 έως 18,3) για αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Votubia υπερτερούσε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για το κύριο καταληκτικό σημείο της καλύτερης συνολικής ανταπόκρισης του SEGA ( $p < 0.0001$ ). Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) για το σκέλος του Votubia σε σύγκριση με 0% (95% CI: 0,0, 9,0) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 6). Επιπλέον, και οι 8 ασθενείς στο σκέλος του Votubia οι οποίοι είχαν ακτινογραφικές ενδείξεις υδροκέφαλου κατά την έναρξη, είχαν μείωση του κοιλιακού όγκου.

Οι ασθενείς που αρχικά είχαν χορηγηθεί με εικονικό φάρμακο είχαν την δυνατότητα να περάσουν στο everolimus κατά την διάρκεια της εξέλιξης του SEGA και μετά την αναγνώριση ότι η θεραπεία με το everolimus είναι ανώτερη από την θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε τουλάχιστον μία δόση everolimus η θεραπεία ακολουθήθηκε μέχρι τη διακοπή του φαρμάκου ή την ολοκλήρωση της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της τελικής ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 204,9 εβδομάδες (εύρος: 8,1 έως 253,7). Η καλύτερη συνολική ποσοστιαία ανταπόκρισης του SEGA είχε αυξηθεί στο 57,7% (95% CI: 47,9, 67,0) στην τελική ανάλυση.

Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση για το SEGA κατά την ολική διάρκεια της μελέτης.



**Πίνακας 6 EXIST-1 – Ανταπόκριση SEGA**

	Αρχική ανάλυση <sup>3</sup>			Τελική ανάλυση <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Εικονικό φάρμακο N=39	Votubi a N=111	Votubia N=111
Ποσοστό ανταπόκρισης SEGA <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0		57,7
95% CI	24,2, 46,2	0,0, 9,0	57,7	47,9, 67,0
<b>Καλύτερη συνολική ανταπόκριση SEGA - (%)</b>			47,9, 67,0	
Ανταπόκριση	34,6	0		57,7
Σταθερή νόσος	62,8	92,3	57,7	39,6
Εξέλιξη	0	7,7	39,6	0
Μη αξιολογήσιμη	2,6	0	0	2,7

<sup>1</sup> σύμφωνα με ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική επανεξέταση

<sup>2</sup> οι ανταποκρίσεις του SEGA επιβεβαιώθηκαν με επαναληπτική ακτινολογική απεικόνιση. Η ανταπόκριση ορίστηκε ως:  $\geq 50\%$  μείωση στο άθροισμα του όγκου του SEGA σε σχέση με το αρχικό, συν απουσία αδιαμφισβήτητης επιδείνωσης των SEGA βλαβών μη στόχων, συν απουσία νέου SEGA με μεγαλύτερη διάμετρο  $\geq 1$  cm, συν απουσία νέου ή επιδεινούμενου υδροκέφαλου.

<sup>3</sup> Αρχική ανάλυση της διπλά τυφλοποιημένης περιόδου

<sup>4</sup> Η τελική ανάλυση συμπεριλαμβάνει ασθενείς που μεταφέρθηκαν από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο everolimus ήταν 204,9 εβδομάδων.

Σταθερές θεραπευτικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν (δηλαδή χρήση αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων έναντι μη χρήσης αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων, φύλο και ηλικία) στην αρχική ανάλυση.

Κατά την διάρκεια της διπλά τυφλοποιημένης περιόδου, παρατηρήθηκε μείωση του SEGA εντός των αρχικών 12 εβδομάδων της θεραπείας με Votubia: το 29,7% (22/74) των ασθενών παρουσίασε  $\geq 50\%$  μείωση και το 73,0% (54/74) παρουσίασε  $\geq 30\%$  μείωση του SEGA. Διατηρούμενες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 24, 41,9% (31/74) των ασθενών παρουσίασε  $\geq 50\%$  μείωση και το 78,4% (58/74) των ασθενών παρουσίασε  $\geq 30\%$  μείωση του SEGA.

Στο σκέλος θεραπείας με everolimus (N=111), συμπεριλαμβανομένου τους ασθενείς που είχαν μεταφερθεί από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η αντίδραση στον όγκο παρουσιάστηκε αρχικά στις 12 εβδομάδες θεραπείας με everolimus και διατηρήθηκε σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 50% μείωση του SEGA ήταν 45,9% (45/98) και 62,1% (41/66) κατά των εβδομάδων 96 και 192 μετά από την έναρξη της θεραπείας με everolimus. Παρομοίως, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 30% μείωση του SEGA ήταν 71,4% (70/98) και 77,3% (51/66) κατά των εβδομάδων 96 και 192 μετά από την έναρξη της θεραπείας με everolimus.

Η ανάλυση του πρώτου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου, της αλλαγής στην συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, δεν οδήγησε σε ασφαλή συμπεράσματα, επομένως, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα για τα δύο επόμενα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (χρόνος έως την εξέλιξη του SEGA και ποσοστό ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών), δεν θα μπορούσαν να θεωρηθούν σαν επίσημα στατιστικά σημαντικά.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του SEGA βάσει της κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης δεν επιτεύχθη σε κανένα σκέλος θεραπείας. Εξελίξεις παρατηρήθηκαν μόνο στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο (15,4%;  $p=0,0002$ ). Τα εκτιμώμενα ποσοστά χωρίς εξέλιξη στους 6 μήνες ήταν 100% για το σκέλος του Votubia και 85,7% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε everolimus και των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο οι οποίοι στην συνέχεια μεταφέρθηκαν στο everolimus επέδειξαν διαρκείς ανταποκρίσεις.

Κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς ανάλυσης το Votubia κατέδειξε κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ανταπόκριση των δερματικών βλαβών ( $p=0,0004$ ), με βαθμό ανταπόκρισης 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) για το σκέλος του Votubia και 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της τελικής ανάλυσης, η ανταπόκριση των δερματικών βλαβών αυξήθηκε στο 5,1% (95% CI: 48,1, 67,7).

#### *Μελέτη φάσης II σε ασθενείς με SEGA*

Μια προοπτική, ανοικτή μελέτη ενός σκέλους, φάσης II (Μελέτη CRAD001C2485) πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Votubia σε ασθενείς με SEGA. Για την ένταξη απαιτούντο ακτινολογικές ενδείξεις σειριακής ανάπτυξης SEGA.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή του όγκου του SEGA κατά την βασική φάση θεραπείας διάρκειας 6 μηνών, όπως αξιολογήθηκε μέσω ανεξάρτητης κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης. Μετά από την κύρια φάση θεραπείας, οι ασθενείς μπορούσαν να ενταχθούν σε φάση παράτασης, στην οποία ο όγκος του SEGA αξιολογείτο ανά 6 μήνες.

Συνολικά, 28 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Votubia. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 11 έτη (εύρος 3 έως 34), 61% άνδρες, 86% Καυκάσιοι. Δεκατρείς ασθενείς (46%) παρουσίαζαν δευτεροπαθές μικρότερο SEGA, συμπεριλαμβανομένων 12 στην αντίπλευρη κοιλία.

Ο όγκος του πρωτοπαθούς SEGA μειώθηκε στον μήνα 6 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ( $p<0,001$  [βλ. Πίνακα 7]). Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε νέες βλάβες, επιδεινούμενο υδροκέφαλο ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και κανένας δεν χρειάστηκε χειρουργική εκτομή ή άλλη θεραπεία για SEGA.

**Πίνακας 7** Αλλαγή του όγκου του πρωτοπαθούς SEGA με τον χρόνο

Όγκος SEGA (cm <sup>3</sup> )	Ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση						
	Έναρξη μελέτης n=28	Μήνας 6 n=27	Μήνας 12 n=26	Μήνας 24 n=24	Μήνας 36 n=23	Μήνας 48 n=10	Μήνας 60 N=23
<b>Αρχικός όγκος όγκου</b>							
Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)	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)
Διάμεσος	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Εύρος	0,49 - 1,423	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>Μείωση από την αρχική τιμή</b>							
Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Διάμεσος		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Εύρος		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>Ποσοστιαία μείωση από την αρχική τιμή, 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)
Καμία μεταβολή		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Αύξηση		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Η αξιοπιστία και η συνέπεια της κύριας ανάλυσης υποστηρίχθηκαν με:

- Μεταβολή του όγκου του πρωτοπαθούς SEGA σύμφωνα με την τοπική αξιολόγηση του ερευνητή ( $p < 0,001$ ), με το 75,0% και το 39,3% των ασθενών να παρουσιάζει μειώσεις  $\geq 30\%$  και  $\geq 50\%$  αντίστοιχα
- Μεταβολή του συνολικού όγκου του SEGA σύμφωνα με την ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση ( $p < 0,001$ ) ή την τοπική αξιολόγηση του ερευνητή ( $p < 0,001$ ).

Ένας ασθενής πληρούσε τα προκαθορισμένα κριτήρια για επιτυχία της θεραπείας (μείωση  $> 75\%$  του όγκου του SEGA) και αποσύρθηκε προσωρινά από τη θεραπεία της μελέτης. Ωστόσο, η εκ νέου ανάπτυξη του SEGA ήταν εμφανής κατά την επόμενη αξιολόγηση στους 4,5 μήνες και η θεραπεία ξεκίνησε και πάλι.

Μακροχρόνια παρακολούθηση διάμεσου διάρκειας 67,8 μηνών (εύρος: 4,7 έως 83,2) κατέδειξε διατήρηση της αποτελεσματικότητας.

### Άλλες μελέτες

Η στοματίτιδα αποτελεί την πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με Votubia (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8). Σε μια μετεγκριτική μελέτη ενός σκέλους, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού (N=92), κατά την έναρξη της θεραπείας με Afinitor (everolimus, 10 mg/ημέρα) και εξεμεστάνη (25 mg/ημέρα) χορηγήθηκε τοπική θεραπεία με ελεύθερο οίνοπνεύματος πόσιμο διάλυμα δεξαμεθαζόνης 0,5 mg/5 ml χορηγούμενο σαν στοματικό διάλυμα (4 φορές ημερησίως για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας) για την μείωση της εμφάνισης και σοβαρότητας της στοματίτιδας. Η συχνότητα της στοματίτιδας Βαθμού  $\geq 2$  στις 8 εβδομάδες ήταν 2,4% (n=2/85 αξιολογήσιμοι ασθενείς) η οποία ήταν χαμηλότερη από τις έως τότε αναφορές. Η συχνότητα της στοματίτιδας Βαθμού 1 ήταν 18,8% (n=16/85) και δεν υπήρχαν αναφορές για περιστατικά στοματίτιδας Βαθμού 3 ή 4. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας στην μελέτη αυτή ήταν σύμφωνο με αυτό που είχε τεκμηριωθεί για το everolimus σε ογκολογικό πλαίσιο και σε περιπτώσεις TSC, με εξαίρεση μια ελαφρώς αυξημένη συχνότητα καντιντίασης του στόματος που αναφέρθηκε σε 2,2% (n=2/92) των ασθενών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Votubia σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο αγγειομυολίωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Votubia σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με ανθεκτική επιληψία που σχετίζεται με TSC (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, οι μέγιστες συγκεντρώσεις everolimus ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο 1 ώρας μετά από ημερήσια χορήγηση 5 και 10 mg everolimus σε συνθήκες νηστείας ή με ελαφρύ χωρίς λιπαρά σνακ. Η  $C_{max}$  είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Το everolimus αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα της Pgp.

### Επίδραση της τροφής

Σε υγιή άτομα, τα γεύματα με υψηλά λιπαρά μείωσαν τη συστηματική έκθεση σε Votubia 10 mg δισκία (σύμφωνα με μετρήσεις με βάση την AUC) κατά 22% και τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα  $C_{max}$  κατά 54%. Τα ελαφρά σε λιπαρά γεύματα μείωσαν την AUC κατά 32% και τη  $C_{max}$  κατά 42%.

Σε υγιή άτομα που λάμβαναν μια εφάπαξ δόση 9 mg (3 x 3 mg) Votubia διασπειρόμενα δισκία σε εναιώρημα, τα γεύματα με υψηλά λιπαρά μείωσαν την AUC κατά 11,7% και τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα  $C_{max}$  κατά 59,8%. Τα ελαφρά σε λιπαρά γεύματα μείωσαν την AUC κατά 29,5% και τη  $C_{max}$  κατά 50,2%.

Η τροφή, ωστόσο, δεν είχε εμφανή επίδραση στο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στη φάση μετά την απορρόφηση 24 ώρες μετά τη χορήγηση και στις δύο δοσολογικές μορφές.

### Σχετική βιοδιαθεσιμότητα/βιοισοδυναμία

Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας, η  $AUC_{0-inf}$  5 x 1 mg δισκίων everolimus χορηγούμενα σαν εναιώρημα σε νερό ήταν ισοδύναμη με αυτή των 5 x 1 mg everolimus δισκίων χορηγούμενα σαν άθικτα δισκία, και η  $C_{max}$  των 5 x 1 mg everolimus δισκίων σε εναιώρημα ήταν 72% των 5 x 1 mg άθικτων δισκίων everolimus.

Σε μια μελέτη βιοισοδυναμίας, η  $AUC_{0-\infty}$  5 x 1 mg δισκίων everolimus χορηγούμενα σαν εναιώρημα σε νερό ήταν ισοδύναμη με αυτή των 5 x 1 mg everolimus δισκίων χορηγούμενα σαν άθικτα δισκία, και η  $C_{max}$  των 5 x 1 mg everolimus δισκίων σε εναιώρημα ήταν 64% των 5 x 1 mg άθικτων δισκίων everolimus.

### Κατανομή

Ο λόγος αίμα προς πλάσμα του everolimus, ο οποίος εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος 5 έως 5.000 ng/ml, είναι 17% έως 73%. Περίπου το 20% της συγκέντρωσης everolimus στο συνολικό αίμα περιορίστηκε στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο που λάμβαναν Votubia 10 mg/μέρα. Η σύνδεση με την πρωτεΐνη στο πλάσμα είναι περίπου 74% σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, ο  $V_d$  ήταν 191 l για το εμφανές κεντρικό συστατικό και 517 l για το εμφανές περιφερικό συστατικό.

Μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους υποδεικνύουν τα εξής:

- Ταχεία πρόσληψη του everolimus στον εγκέφαλο ακολουθούμενη από βραδεία εκροή.
- Οι ραδιενεργοί μεταβολίτες του  $[^3H]$ everolimus δεν διαπερνούν σε σημαντικό βαθμό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
- Δοσοεξαρτώμενη εγκεφαλική διείσδυση του everolimus, η οποία είναι σε συμφωνία με την υπόθεση του κορεσμού μίας αντλίας εκροής που βρίσκεται στα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου.
- Η συγχορήγηση του αναστολέα Pgp κυκλοσπορίνη, αυξάνει την έκθεση του everolimus στον εγκεφαλικό φλοιό, κάτι που συνάδει με την αναστολή του Pgp στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για την κατανομή του everolimus στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν κατανομή στον εγκέφαλο μετά από χορήγηση τόσο ενδοφλεβίως όσο και από το στόματος.

### Βιομετασχηματισμός

Το everolimus είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της Pgp. Μετά από χορήγηση από το στόμα, το everolimus είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο αίμα. Έξι κύριοι μεταβολίτες του everolimus έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο αίμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τρεις μονοϋδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, δύο παράγωγα ανοιγμένου υδρολυτικού δακτυλίου και ένα φωσφατιδυλχολινικό σύζευγμα του everolimus. Αυτοί οι μεταβολίτες αναγνωρίστηκαν και σε ζωικά είδη που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας και παρουσίασαν 100 φορές λιγότερη δράση από το ίδιο το everolimus. Επομένως, το everolimus θεωρείται ότι συμβάλλει στην πλειονότητα της συνολικής φαρμακολογικής δράσης.

### Αποβολή

Η μέση CL/F του everolimus μετά από ημερήσια δόση 10 mg σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους ήταν 24,5 l/h. Η μέση ημιζωή αποβολής του everolimus είναι περίπου 30 ώρες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες απέκκρισης σε καρκινοπαθείς, ωστόσο, διατίθενται στοιχεία από τις μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένου everolimus σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη, το 80% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα, ενώ το 5% αποβλήθηκε στα ούρα. Η μητρική ουσία δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα ή τα κόπρανα.

### Φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση

Μετά από τη χορήγηση everolimus σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, η  $AUC_{0-\tau}$  σε σταθερή κατάσταση ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος ημερήσιας δόσης από 5 έως 10 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχανόταν μέσα σε 2 εβδομάδες. Η  $C_{max}$  είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Ο  $t_{max}$  παρουσιάζεται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην  $AUC_{0-\tau}$  και την κατώτατη συγκέντρωση πριν από τη δόση σε σταθερή κατάσταση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η φαρμακοκινητική του Votubia αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες από του στόματος χορήγησης Votubia δισκίων σε 8 και 34 ενήλικα άτομα με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Στην πρώτη μελέτη, η μέση AUC του everolimus σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) ήταν διπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε σε 8 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Στη δεύτερη μελέτη των 34 ατόμων με διαφορετικού βαθμού ανεπαρκή ηπατική λειτουργία σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, υπήρξε άυξηση κατά 1,6, 3,3 και 3,6 στην έκθεση ( $AUC_{0-inf}$ ) για τα άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Εξομειώσεις φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων υποστηρίζουν την δοσολογική σύσταση σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία με βάση την κατάσταση Child-Pugh.

Με βάση τα αποτελέσματα των δύο μελετών, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 170 ασθενών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της κάθαρσης κρεατινίνης (25-178 ml/min) στη CL/F του everolimus. Η νεφρική δυσλειτουργία μετά από μεταμόσχευση (εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 11-107 ml/min) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του everolimus σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς με SEGA, η  $C_{min}$  του everolimus ήταν περίπου ανάλογη της δόσης, εντός του δοσολογικού εύρους από 1,35 mg/m<sup>2</sup> σε 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

Σε ασθενείς με SEGA, οι γεωμετρικές μέσες τιμές  $C_{min}$  σε mg/m<sup>2</sup> δόσης σε ασθενείς ηλικίας <10 ετών και 10-18 ετών ήταν χαμηλότερες κατά 54% και 40% αντίστοιχα σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες (ηλικίας >18 ετών), υποδηλώνοντας υψηλότερη κάθαρση του everolimus στους νεαρότερους ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας <3 ετών (n=13) καταδεικνύουν ότι η BSA-ομαλοποιημένη κάθαρση είναι περίπου δύο-φορές υψηλότερη στους ασθενείς με χαμηλή BSA (τιμή BSA 0,556 m<sup>2</sup>) από ότι στους ενήλικες. Επομένως θεωρείται ότι η σταθερή κατάσταση μπορεί να επιτευχθεί συντομότερα σε ασθενείς ηλικίας <3 ετών (βλ. παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις).

Η φαρμακοκινητική του everolimus δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους. Έχει αναφερθεί, όμως, μείωση στην δράση του CYP3A4 κατά την εγκυμοσύνη και αύξηση κατά την διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, το οποίο μπορεί να επηρεάζει την κάθαρση σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 111 ασθενών με SEGA ηλικίας από 1,0 έως 27,4 ετών (περιλαμβανομένου 18 ασθενών ηλικίας από 1 έως λιγότερο από 3 ετών με τιμή BSA 0,42 m<sup>2</sup> έως 0,74 m<sup>2</sup>) καταδεικνύει ότι η BSA-ομαλοποιημένη κάθαρση είναι γενικά υψηλότερη στους νεαρότερους ασθενείς. Τα μοντέλα προσομοίωσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η αρχική δόση των 7 mg/m<sup>2</sup> χρειάζεται για να διατηρηθεί η τιμή  $C_{min}$  σε επίπεδα από 5 έως 15 ng/ml σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Επομένως μια υψηλότερη αρχική δόση των 7 mg/m<sup>2</sup> συνιστάται στους ασθενείς ηλικίας 1 έως λιγότερο από 3 ετών με SEGA (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ηλικιωμένοι

Σε μια αξιολόγηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε καρκινοπαθείς, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της ηλικίας (27-85 έτη) στην από του στόματος κάθαρση του everolimus.

### Εθνικότητα

Η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι παρόμοια σε ιάπωνες και καυκάσιους καρκινοπαθείς με παρόμοιες ηπατικές λειτουργίες. Με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι κατά μέσο όρο 20% υψηλότερη σε μαύρους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του everolimus αξιολογήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, χοιρίδια, πιθήκους και κουνέλια. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το ανδρικό και το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (εκφυλισμός των ορχικών σωληναρίων, μειωμένη περιεκτικότητα σε σπέρμα στις επιδιδυμίδες και ατροφία της μήτρας) σε αρκετά είδη, οι πνεύμονες (αυξημένα κυψελιδικά μακροφάγα) στους ποντικούς και αρουραίους, το πάγκρεας (αποκοκκίωση και κενοδοπιώδης κατάσταση των εξωκρινικών κυττάρων στους πιθήκους και τα χοιρίδια, αντίστοιχα, και εκφύλιση των νησίδων κυττάρων στους πιθήκους), και τα μάτια (θολερότητες στην πρόσθια γραμμή ραφής του φακού) στους ποντικούς μόνο. Μικρές μεταβολές των νεφρών διαπιστώθηκαν στον αρουραίο (παρόξυνση της σχετιζόμενης με την ηλικία λιποφουσκίνης στο σωληναριακό επιθήλιο, αυξήσεις υδρονέφρωσης) και στον ποντικό (παρόξυνση γενικών βλαβών). Δεν υπήρξε κάποια ένδειξη νεφρικής τοξικότητας στους πιθήκους ή στα χοιρίδια.

Το everolimus φάνηκε ότι επιδεινώνει αυτόματα τις προϋπάρχουσες νόσους (χρόνια μυοκαρδίτιδα στους αρουραίους, λοίμωξη από *ιό coxsackie* του πλάσματος και της καρδιάς σε πιθήκους, παρασίτωση από *coccidia* του γαστρεντερικού σωλήνα στα χοιρίδια, δερματικές βλάβες στους ποντικούς και τους πιθήκους). Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν γενικά σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης μέσα στο εύρος της θεραπευτικής έκθεσης ή ανώτερα, με εξαίρεση τα ευρήματα στους αρουραίους, τα οποία παρουσιάστηκαν κάτω από τη θεραπευτική έκθεση λόγω υψηλής ιστικής κατανομής.

Σε μία μελέτη ανδρικής γονιμότητας στους αρουραίους, η μορφολογία των όρχεων επηρεάστηκε από τα 0,5 mg/kg και άνω και η κινητικότητα του σπέρματος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα μειώθηκαν στα 5 mg/kg, τα οποία βρίσκονται μέσα στο εύρος της θεραπευτικής έκθεσης και που προκάλεσαν μείωση στην ανδρική γονιμότητα. Υπήρχαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα η γυναικεία γονιμότητα δεν επηρεάστηκε. Ωστόσο, σε θηλυκούς αρουραίους οι από του στόματος δόσεις everolimus  $\geq 0,1$  mg/kg (περίπου 4% της  $AUC_{0-24h}$  σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 10 mg ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα τις αυξήσεις στην απώλεια κατά το στάδιο της προεμφύτευσης.

Το everolimus διαπέρασε τον πλακούντα και ήταν τοξικό για το έμβρυο. Στους αρουραίους, το everolimus προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα σε συστηματική έκθεση κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο. Αυτό εκδηλώθηκε ως θνησιμότητα και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος. Η επίπτωση σκελετικών αποκλίσεων και δυσπλασιών (π.χ. στερνική σχισμή) αυξήθηκε στα 0,3 και 0,9 mg/kg. Στα κουνέλια, η εμβρυοτοξικότητα ήταν εμφανής στην αύξηση των όσμων απορροφήσεων.

Σε μελέτες τοξικότητας σε εφήβους αρουραίους, η συστηματική τοξικότητα συμπεριελάμβανε μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους και της κατανάλωσης τροφής, καθώς και καθυστερημένη επίτευξη ορισμένων ορόσημων ανάπτυξης, με μερική ή πλήρη ανάρρωση μετά από τη διακοπή της χορήγησης της δόσης. Με την πιθανή εξαίρεση του ειδικού για τον αρουραίο ευρήματος φακού (όπου νεαρά ζώα φάνηκε να είναι πιο δεκτικά), φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ευαισθησία εφήβων ζώων στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του everolimus σε σχέση με ενήλικα ζώα. Μελέτη τοξικότητας με εφήβους πιθήκους δεν έδειξε σχετική τοξικότητα.

Μελέτες γονιδοτοξικότητας που καλύπτουν τα σχετικά καταληκτικά σημεία γονιδοτοξικότητας δεν παρουσίασαν ενδείξεις κλαστογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης. Η χορήγηση everolimus για έως και 2 χρόνια δεν έδειξε κάποια ογκογόνο δράση στους ποντικούς και τους αρουραίους ως και στις υψηλότερες δόσεις που αντιστοιχούν σε 4,3 και 0,2 φορές την εκτιμώμενη κλινική έκθεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321)  
Μαγνήσιο στεατικό  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Υπρομελλόζη  
Κροσποβιδόνη τύπου Α  
Λακτόζη άνυδρος

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάρτηρη κυψέλη ανά μονάδα δόσης από Αλουμίνιο/πολυαμίδη/αλουμίνιο/PVC που περιέχει 10 x 1 δισκία.

#### Votubia 2,5 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 100 x 1 δισκία.

#### Votubia 5 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 ή 100 x 1 δισκία.

#### Votubia 10 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 100 x 1 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Ο βαθμός της απορρόφησης του\_everolimus μέσω της τοπικής επαφής δεν είναι γνωστός. Για το λόγο αυτό, συμβουλεύονται οι φροντιστές να αποφεύγουν την επαφή με το εναίωρημα. Τα χέρια πρέπει να πλένονται ενδελεχώς πριν και μετά την ετοιμασία του ελαιώρηματος.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.



## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Votubia 2,5 mg δισκία

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg δισκία

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg δισκία

EU/1/11/710/006-008

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία  
Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία  
Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία  
Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1 mg everolimus.

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 0,98 mg λακτόζης.

Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 2 mg everolimus.

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1,96 mg λακτόζης.

Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 3 mg everolimus.

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 2,94 mg λακτόζης.

Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 4,90 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.

Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία διαμέτρου περίπου 7,1 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «D1» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία διαμέτρου περίπου 9,1 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «D2» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

### Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία διαμέτρου περίπου 10,1 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «D3» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

### Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία διαμέτρου περίπου 12,1 mm με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το «D5» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

#### Ανθεκτικές κρίσεις που σχετίζονται με σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC)

Το *Votubia* ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ανθεκτικές κρίσεις μερικής εκδήλωσης, με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση που σχετίζονται με TSC.

#### Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύτωμα (SEGA) που σχετίζεται με TSC

Το *Votubia* ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με SEGA που σχετίζεται με TSC, οι οποίοι χρειάζονται θεραπευτική επέμβαση αλλά δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση.

Η ένδειξη βασίζεται στην ανάλυση της αλλαγής του όγκου SEGA. Περαιτέρω κλινικό όφελος, όπως βελτίωση συμπτωμάτων σχετικά με την νόσο, δεν έχει αποδειχθεί.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με *Votubia* θα πρέπει να ξεκινήσει από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με TSC και στην παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής.

#### Δοσολογία

Μπορεί να απαιτείται προσεκτική τιτλοποίηση ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη θεραπευτική δράση. Οι δόσεις που θα είναι ανεκτές και αποτελεσματικές διαφέρουν ανάμεσα στους ασθενείς. Παράλληλη θεραπεία με αντιεπιληπτικά μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του everolimus και μπορεί να συντελέσει σε αυτή τη μεταβλητότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η δοσολογία εξατομικεύεται με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) με την χρήση του τύπου Dubois, όπου το βάρος (W) είναι σε κιλογραμμάρια και το ύψος (H) σε εκατοστόμετρα:

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

#### Αρχική δόση και στόχος για κατώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων σε SEGA που σχετίζεται με TSC

Η συνιστώμενη αρχική δόση του *Votubia* για την θεραπεία των ασθενών με SEGA είναι 4.5 mg/m<sup>2</sup>. Μια υψηλότερη αρχική δόση των 7 mg/m<sup>2</sup> συνιστάται στους ασθενείς ηλικίας 1 έως λιγότερο από 3 ετών με βάση τις φαρμακοκινητικές προσομοιώσεις (βλ. παράγραφο 5.2). Διαφορετικές δυνάμεις διασπειρόμενων δισκίων *Votubia* μπορεί να συνδυαστούν για την επίτευξη της επιθυμητής δοσολογίας.

Οι δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς με SEGA είναι ίδιες με εκείνες για τον ενήλικο πληθυσμό με SEGA, με εξαίρεση τους ασθενείς από 1 έως λιγότερο από 3 ετών και αυτούς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο «Ηπατική δυσλειτουργία» πιο κάτω και παράγραφο 5.2).

### Αρχική δόση και στόχος για κατώτερα επίπεδα συγκεντρώσεων σε TSC με ανθεκτικές κρίσεις

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Votubia για τη θεραπεία των ασθενών με κρίσεις παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Διαφορετικές δυνάμεις των Votubia διασπειρόμενων δισκίων μπορούν να συνδυαστούν για να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση.

**Πίνακας 1 Αρχική δόση Votubia για ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις**

<b>Ηλικία</b>	<b>Αρχική δόση χωρίς τη συγχορήγηση του CYP3A4/PgP επαγωγέα</b>	<b>Αρχική δόση με συγχορήγηση του CYP3A4/PgP επαγωγέα</b>
<6 ετών	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 ετών	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Συστάσεις δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με κρίσεις είναι συνεπείς με αυτές για τον ενήλικο πληθυσμό, εκτός από τους ασθενείς στο εύρος από 2 ετών σε λιγότερο από 6 ετών (βλ. Πίνακα 1 πιο πάνω), και εκείνους με ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο «Ηπατική δυσλειτουργία» πιο κάτω και παράγραφο 5.2).

### Παρακολούθηση δόσης

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις everolimus στο ολικό αίμα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από την έναρξη της θεραπείας. Η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται, ώστε να επιτυγχάνονται κατώτατες συγκεντρώσεις 5 έως 15 ng/ml. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ώστε να επιτευχθούν υψηλότερες κατώτατες συγκεντρώσεις εντός των στοχευμένων ορίων για επίτευξη της βέλτιστης αποτελεσματικότητας, σύμφωνα με την ανεκτικότητα.

### Τιτλοποίηση

Εξατομικευμένη δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται με αυξήσεις της δόσης των 1 έως 4 mg για την επίτευξη της στοχευμένης κατώτατης συγκέντρωσης για τη βέλτιστη κλινική ανταπόκριση. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια, η συγχορηγούμενη θεραπεία, και η πιο πρόσφατη κατώτατη συγκέντρωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον σχεδιασμό για την τιτλοποίηση της δόσης. Η εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης μπορεί να βασίζεται σε απλή αναλογία:

$$\text{Νέα δόση everolimus} = \text{σημερινή δόση} \times (\text{στοχευμένη συγκέντρωση} / \text{σημερινή συγκέντρωση})$$

Για παράδειγμα, η σημερινή δόση ενός ασθενή με βάση το BSA είναι 4 mg με συγκέντρωση σταθερής κατάστασης 4 ng/ml. Για επίτευξη της στοχευμένης συγκέντρωσης πάνω από το κατώτερο όριο C<sub>min</sub> των 5 ng/ml, π.χ. 8 ng/ml, η νέα δόση του everolimus θα είναι 8 mg (μια αύξηση των 4 mg από τη σημερινή καθημερινή δόση).

### Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Στους ασθενείς με TSC που έχουν SEGA, ο όγκος του SEGA πρέπει να αξιολογείται περίπου 3 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας με Votubia, με μεταγενέστερες προσαρμογές δόσης λαμβάνοντας υπόψη τις μεταβολές του όγκου του SEGA, την αντίστοιχη κατώτατη συγκέντρωση και την ανοχή.

Στους ασθενείς με TSC που έχουν SEGA και ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις, όταν επιτευχθεί μια σταθερή δόση, πρέπει να παρακολουθούνται οι κατώτατες συγκεντρώσεις κάθε 3 έως 6 μήνες σε ασθενείς με μεταβολή της επιφάνειας σώματος, ή κάθε 6 έως 12 μήνες σε ασθενείς με σταθερή BSA, για την διάρκεια της θεραπείας.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται τόσο όσο να παρατηρηθεί κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια επιπλέον δόση, αλλά να πάρει την επόμενη κανονική συνταγογραφημένη δόση.

### Προσαρμογές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αντιμετώπιση σοβαρών ή μη ανεκτών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να χρήζει προσωρινής μείωσης της δόσης ή/και διακοπής της θεραπείας με Votubia. Για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1, συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, η προτεινόμενη δόση είναι περίπου 50% χαμηλότερη από την προηγούμενη ημερήσια δόση. Για μειώσεις της δόσης σε δόσεις κάτω από την μικρότερη διαθέσιμη δύναμη, θα πρέπει να αξιολογηθεί εναλλακτικό ημερήσιο δοσολογικό σχήμα.

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τις συστάσεις για την προσαρμογή δόσης συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

**Πίνακας 2** Συστάσεις προσαρμογής της δόσης του Votubia

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Σοβαρότητα<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή δόσης του Votubia</b>
Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Εξέταση διακοπής της θεραπείας μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως. Διακοπή της θεραπείας εάν παρουσιαστεί αποτυχία υποχώρησης εντός 4 εβδομάδων.
	Βαθμού 3	Διακοπή του Votubia έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν σε Βαθμό $\leq 1$ . Εξέταση επανέναρξης του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia.
Στοματίτιδα	Βαθμού 2	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση. Αν η στοματίτιδα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες (εξαιρούμενων των μεταβολικών επεισοδίων)	Βαθμού 2	Εάν η τοξικότητα είναι ανεκτή, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν η τοξικότητα γίνει μη ανεκτή, προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση. Αν η τοξικότητα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Εξέταση επανέναρξης του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia.

Μεταβολικά επεισόδια (π.χ. υπογλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία)	Βαθμού 2	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης. Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia
Θρομβοπενία	Βαθμού 2 (<75, ≥50x10 <sup>9</sup> /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤1 (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση.
	Βαθμού 3 & 4 (<50x10 <sup>9</sup> /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤1 (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
Ουδετεροπενία	Βαθμού 2 (≥1x10 <sup>9</sup> /l)	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3 (<1, ≥0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤2 (≥1x10 <sup>9</sup> /l). Επανάραξη του Votubia στην ίδια δόση.
	Βαθμού 4 (<0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤2 (≥1x10 <sup>9</sup> /l). Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤2 (≥1,25x10 <sup>9</sup> /l) και χωρίς πυρετό. Επανάραξη του Votubia σε δόση περίπου 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήθηκε προηγουμένως.
	Βαθμού 4	Διακοπή του Votubia.
<sup>1</sup> Η βαθμονόμηση βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI) v3.0		

#### Παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής

**Απαιτείται** η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του everolimus στο αίμα, με χρήση επικυρωμένης δοκιμασίας, . Οι κατώτατες συγκεντρώσεις πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από την αρχική δόση, μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της δόσης ή της φαρμακοτεχνικής μορφής, μετά από έναρξη ή μεταβολή στη συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) ή μετά από οποιαδήποτε μεταβολή της ηπατικής κατάστασης (Child-Pugh) (βλ. «Ηπατική δυσλειτουργία» και παράγραφο 5.2). Οι κατώτατες συγκεντρώσεις πρέπει να αξιολογούνται 2 με 4 εβδομάδες μετά από έναρξη ή μεταβολή στη συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) καθώς ο φυσικός χρόνος αποικοδόμησης των επαγωγικών ενζύμων πρέπει να ληφθεί υπόψη. Όταν είναι δυνατό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια δοκιμασία και ο ίδιος εργαστηριακός έλεγχος για την παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Αλλαγή φαρμακοτεχνικών μορφών

Το Votubia διατίθεται σε δύο φαρμακοτεχνικές μορφές: δισκία και διασπειρόμενα δισκία. Τα δισκία Votubia και τα διασπειρόμενα δισκία Votubia **δεν** πρέπει να χρησιμοποιούνται ανταλλάξιμα. Οι δύο φαρμακοτεχνικές μορφές δεν πρέπει να συνδυάζονται για την επίτευξη της επιθυμητής δόσης. Η ίδια φαρμακοτεχνική μορφή πρέπει να χρησιμοποιείται με συνέπεια, όπως ενδείκνυται για την ένδειξη υπό αγωγή.

Κατά την αλλαγή των φαρμακοτεχνικών μορφών, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται στην πλησιέστερη δύναμη μιλιγραμμαρίων της νέας φαρμακοτεχνικής μορφής και η κατώτατη συγκέντρωση everolimus πρέπει να αξιολογηθεί τουλάχιστον 1 εβδομάδα αργότερα (βλ. «Παρακολούθηση θεραπευτικής αγωγής» πιο πάνω).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Ασθενείς ηλικίας <18 ετών:

Το Votubia δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών με SEGA ή ανθεκτικές κρίσεις και ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών:

- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A): 75% της συνιστώμενης δόσης έναρξης η οποία υπολογίζεται με βάση την BSA (στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δύναμη)
- Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B): 50% της συνιστώμενης δόσης έναρξης η οποία υπολογίζεται με βάση την BSA (στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δύναμη)
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C): το Votubia συνιστάται μόνο εάν το επιθυμητό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Σε αυτή την περίπτωση, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται το 25% της συνιστώμενης δόσης έναρξης η οποία υπολογίζεται με βάση την BSA (στρογγυλοποιημένη στην πλησιέστερη δύναμη)

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις everolimus στο αίμα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από οποιαδήποτε αλλαγή στην ηπατική κατάσταση (Child-Pugh).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και το φαρμακοκινητικό προφίλ του Votubia σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους με TSC που έχουν SEGA δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και το φαρμακοκινητικό προφίλ του Votubia δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με TSC και ανθεκτικές κρίσεις. Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία.

Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες δεν υποδεικνύουν κάποια επίδραση του Votubia στην εφηβική ανάπτυξη.

### Τρόπος χορήγησης

Το Votubia θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, σταθερά με ή χωρίς φαγητό (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia να λαμβάνονται μόνο ως εναιώρημα και δεν πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, να μασώνται ή να θρυμματίζονται. Το εναιώρημα μπορεί να ετοιμαστεί σε μια σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή σε ένα μικρό ποτήρι. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή έτσι ώστε να λαμβάνεται όλη η δόση.

Το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν εντός 30 λεπτών από την παρασκευή του όταν χρησιμοποιείται σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή 60 λεπτών όταν χρησιμοποιείται μικρό ποτήρι το εναιώρημα δεν χορηγηθεί, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί και ένα νέο εναιώρημα να παρασκευαστεί (βλ. παράγραφο 6.3). Σαν μέσο παρασκευής μόνο το νερό πρέπει να χρησιμοποιείται.

Για περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με τον χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα ραπαμυκίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα

Η μη λοιμώδης πνευμονίτιδα είναι μια επίδραση της κατηγορίας των παραγώγων ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του everolimus. Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβάνεται η διάμεση πνευμονοπάθεια) έχει περιγραφεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν everolimus για προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένα περιστατικά ήταν σοβαρά και σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε θανατηφόρος έκβαση. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα, όπως υποξία, υπεζοκοτική συλλογή, βήχας ή δύσπνοια και στους οποίους έχουν αποκλειστεί λοιμώδη, νεοπλασματικά και λοιπά μη ιατρικά αίτια με κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις. Κατά την διαφορική διάγνωση της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να αποκλειστούν ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) (βλ. παράγραφο «Λοιμώξεις» παρακάτω). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν αμέσως τυχόν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα.

Ασθενείς που αναπτύσσουν ακτινολογικές μεταβολές ενδεικτικές μη λοιμώδους πνευμονίτιδας και παρουσιάζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα, μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με Votubia χωρίς προσαρμογές της δόσης. Εάν τα συμπτώματα είναι μέτρια, θα πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Μπορεί να ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών. Το Votubia μπορεί να ξεκινήσει και πάλι σε ημερήσια δόση περίπου κατά 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήτο προηγουμένως.

Για περιπτώσεις στις οποίες τα συμπτώματα μη λοιμώδους πνευμονίτιδας είναι σοβαρά, η θεραπεία με Votubia θα πρέπει να διακοπεί και μπορεί να ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών μέχρι να υποχωρήσουν τα κλινικά συμπτώματα. Το Votubia μπορεί να ξεκινήσει και πάλι σε ημερήσια δόση περίπου κατά 50% χαμηλότερη από τη δόση που χορηγήτο προηγουμένως ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Για τους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται η χρήση κορτικοστεροειδών για την θεραπεία της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας, μπορεί να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από την πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).

#### Λοιμώξεις

Το everolimus έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων με ευκαιριακά παθογόνα (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν everolimus έχουν περιγραφεί εντοπισμένες και συστηματικές λοιμώξεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η πνευμονία, λοιπές βακτηριακές λοιμώξεις, διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ασπεργίλλωση, η καντιντίαση, ή πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) και ιογενείς λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν σοβαρές (π.χ. οδήγησαν σε σηψαιμία [συμπεριλαμβανομένης της σηπτικής καταπληξίας], αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια) και σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).



Οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων με το Votubia. Προϋπάρχουσες λοιμώξεις θα πρέπει να θεραπεύονται κατάλληλα και να έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Votubia. Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Votubia, οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα και σημεία λοίμωξης, εάν διαγνωσθεί λοίμωξη να ξεκινούν αμέσως κατάλληλη θεραπεία και να συζητηθεί η διακοπή ή ο τερματισμός της θεραπείας με Votubia.

Σε περίπτωση διάγνωσης διηθητικής συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης, η θεραπεία με Votubia θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν everolimus. Η PJP/PCP πιθανόν να σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από PJP/PCP, όταν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που φανερώνονται μέσω συμπτωμάτων που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, αναφυλαξία, δύσπνοια, έξαψη, θωρακικό άλγος ή αγγειοοίδημα (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) έχουν παρατηρηθεί με το everolimus (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA)

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς MEA (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. πρήξιμο στους αεραγωγούς ή την γλώσσα, με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια) (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Στοματίτιδα

Η στοματίτιδα, περιλαμβανομένων των στοματικών εξελκώσεων, και της στοματικής βλεννογονίτιδας, είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.8). Η στοματίτιδα εμφανίζεται κυρίως εντός των πρώτων 8 εβδομάδων θεραπείας. Μια μονού σκέλους μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έκαναν θεραπεία με Afinitor (everolimus) και εξεμεστάνη κατέδειξε πως ένα στεροειδές πόσιμο διάλυμα ελεύθερο οίνοπνεύματος, χορηγούμενο σαν στοματικό διάλυμα κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να μειώσει την εμφάνιση και την σοβαρότητα της στοματίτιδας (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αντιμετώπιση της στοματίτιδας μπορεί επομένως να περιλαμβάνει την προληπτική (στους ενήλικες) και/ή θεραπευτική χρήση τοπικών θεραπειών όπως ενός στεροειδούς πόσιμου διαλύματος ελεύθερου οίνοπνεύματος που χρησιμοποιείται σαν στοματικό διάλυμα. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να αποφεύγονται προϊόντα που περιέχουν παράγωγα οίνοπνεύματος, υπεροξειδίου του υδρογόνου, ιωδίου και θυμαριού, καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση. Συνιστάται η παρακολούθηση και η θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που βασίζονται σε στεροειδή. Αντιμυκητιασικοί παράγοντες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εκτός εάν έχει διαγνωσθεί μυκητιασική λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Αιμορραγία

Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας, μερικά με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με everolimus για ογκολογικές ενδείξεις. Δεν παρουσιάστηκαν σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για TSC.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν Votubia, ειδικά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση με δραστικά συστατικά με γνωστή επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας όπως επίσης και σε ασθενείς με ιστορικό αιμορραγικών διαταραχών. Οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά εάν υπάρχει συνδυασμός των παραγόντων κινδύνου.

#### Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας

Περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μερικές με θανατηφόρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με everolimus (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία σε ασθενείς που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορεί να επιβαρύνουν περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία.

#### Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

##### Νεφρική λειτουργία

Αυξήσεις κρεατινίνης ορού, συνήθως ήπιες, και πρωτεϊνουρία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.8) Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η μέτρηση της ουρίας αίματος (BUN), των πρωτεϊνών στα ούρα ή της κρεατινίνης ορού πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

##### Γλυκόζη αίματος

Υπεργλυκαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Votubia (βλ. παράγραφο 4.8) Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης ορού νηστείας πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα. Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση όταν το Votubia χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να προκαλούν υπεργλυκαιμία. Όταν είναι δυνατόν, η βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση θα πρέπει να επιτευχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας ενός ασθενούς με Votubia.

##### Λιπίδια αίματος

Δυσλιπιδαιμία (περιλαμβανομένης της υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Votubia. Συνιστάται επίσης παρακολούθηση των επιπέδων χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα, καθώς και αντιμετώπιση με την κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

##### Αιματολογικές παράμετροι

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση με γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη θεραπείας με Votubia και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

#### Αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), η οποία αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων, θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση ενός **μέτριας ισχύος** αναστολέα ή επαγωγέα του CYP3A4 και/ή της Pgp δεν μπορεί να αποφευχθεί, μπορεί να απαιτείται η ρύθμιση της δόσης του Votubia (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με **ισχυρούς** αναστολείς του CYP3A4 προκαλεί δραματική αύξηση της συγκέντρωσης του everolimus στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.5). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να επιτρέψουν συστάσεις για τη δοσολογία σε αυτή την περίπτωση. Έτσι, η ταυτόχρονη θεραπεία με Votubia και **ισχυρούς** αναστολείς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Votubia λαμβάνεται σε συνδυασμό με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος λόγω των πιθανών αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων. Εάν το Votubia λαμβάνεται με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, κινιδίνη, παράγωγα των αλκαλοειδών της ερυσιβώδους ολύρας ή καρβαμαζεπίνη), ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις πληροφορίες για το προϊόν του από του στόματος υπόστρωμα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Το Votubia δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς:

- **Ηλικίας  $\geq 18$  ετών οι οποίοι έχουν SEGA** ή ανθεκτικές κρίσεις και συνυπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) εκτός εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).
- **Ηλικίας  $< 18$  ετών οι οποίοι έχουν SEGA** ή ανθεκτικές κρίσεις και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A, B και C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Εμβολιασμοί

Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Votubia (βλ. παράγραφο 4.5). Για παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι δεν χρειάζονται άμεση θεραπεία, συνιστάται η ολοκλήρωση της συνιστώμενης σειράς εμβολίων με ζώντες οργανισμούς σύμφωνα με τις τοπικές θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές πριν την έναρξη της θεραπείας.

#### Επιπλοκές στην επούλωση τραύματος

Η διαταραγμένη επούλωση τραύματος είναι μια επίδραση της κατηγορίας των παραγώγων της ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του Votubia. Έτσι χρειάζεται προσοχή όταν το Votubia χρησιμοποιείται στην περι-εγχειρητική περίοδο.

#### Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το everolimus είναι υπόστρωμα του CYP3A4, και επίσης υπόστρωμα και μέτριος αναστολέας της Pgp. Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη αποβολή του everolimus μπορεί να επηρεαστεί από προϊόντα που επηρεάζουν το CYP3A4 ή/και την Pgp. *In vitro*, το everolimus είναι ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP3A4 και μεικτός αναστολέας του CYP2D6.

Γνωστές και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένους αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 πιο κάτω.

#### Αναστολείς του CYP3A4 και της Pgp που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus

Ουσίες που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή της Pgp μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα μέσω μείωσης του μεταβολισμού ή της εκροής everolimus από εντερικά κύτταρα.

#### Επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp που μειώνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus

Ουσίες που είναι επαγωγείς του CYP3A4 ή της Pgp μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα μέσω αύξησης του μεταβολισμού ή της εκροής everolimus από εντερικά κύτταρα.

**Πίνακας 3** Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στο everolimus

Δραστική ουσία με βάση την αλληλεπίδραση	Αλληλεπίδραση - Αλλαγή στο AUC/C <sub>max</sub> του Everolimus Γεωμετρική μέση αναλογία (παρατηρούμενο όριο)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
<b>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/PgP</b>		
<b>Κετοконаζόλη</b>	AUC ↑15,3 φορές (όριο 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 φορές (όριο 2,6-7,0)	Η ταυτόχρονη θεραπεία με Votubia και ισχυρούς αναστολείς δεν συνιστάται.
<b>Ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του everolimus.	
<b>Τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη</b>		
<b>Νεφαζοδόνη</b>		
<b>Ριτοναβίρη, αταζαναβίρη, σανκουϊναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη</b>		
<b>Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ερυθρομυκίνη</b>	AUC ↑4,4 φορές (όριο 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 φορές (όριο 0,9-3,5)	Χρειάζεται προσοχή όταν η συγχορήγηση μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 ή της PgP δεν μπορεί να αποφευχθεί.  Εάν απαιτείται για τον ασθενή συγχορήγηση ενός μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP, μειώστε την ημερήσια δόση κατά περίπου 50%. Μπορεί να απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης για την αντιμετώπιση ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά από την προσθήκη ενός μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP. Εάν ο μέτριας ισχύος αναστολέας διακοπεί, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 2 με 3 ημερών (μέσος χρόνος αποβολής για τους πλέον διαδεδομένους αναστολείς μέτριας ισχύος) πριν η δόση του Votubia να επανέλθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη ταυτόχρονης χορήγησης. Η κατώτατη συγκέντρωση του everolimus πρέπει να αξιολογείται τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4)
<b>Ιματινίμπη</b>	AUC ↑ 3,7 φορές C <sub>max</sub> ↑ 2,2 φορές	
<b>Βεραπαμίλη</b>	AUC ↑3,5 φορές (όριο 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 φορές (όριο 1,3-3,8)	
<b>Κυκλοσπορίνη από το στόμα</b>	AUC ↑2,7 φορές (όριο 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 φορές (όριο 1,3-2,6)	
<b>Φλουκοναζόλη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Διλτιαζέμη</b>		
<b>Δρονεδαρόνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Αμπρεναβίρη, φοσαμπρεναβίρη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Χυμός Γκρέιπφρουτ ή άλλη τροφή που επηρεάζει το CYP3A4/PgP</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης (η επίδραση ποικίλλει ευρέως).	

<b>Ισχυροί και μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A4</b>		
<b>Ριφαμπικίνη</b>	AUC ↓63% (όριο 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (όριο 10-70%)	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4.
<b>Δεξαμεθαζόνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	<p>Για τους ασθενείς SEGA που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να χρειαστεί αυξημένη δόση Votubia για να επιτευχθεί η ίδια έκθεση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς. Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται, ώστε να επιτυγχάνονται κατώτατες συγκεντρώσεις 5 έως 15 ng/ml όπως περιγράφεται παρακάτω.</p> <p>Οι ασθενείς με κρίσεις που λαμβάνουν ταυτόχρονα δυνατούς CYP3A4 επαγωγείς (π.χ. αντιεπιληπτικά που επάγουν ένζυμα, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη) στην έναρξη της θεραπείας με everolimus χρειάζονται μια αυξημένη αρχική δόση ώστε να επιτυγχάνονται κατώτατες συγκεντρώσεις 5 έως 15 ng/ml (βλ. Πίνακα 1).</p> <p>Οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν ταυτόχρονα δυνατούς επαγωγείς στην έναρξη της θεραπείας με everolimus, η συγχορήγηση ενδέχεται να χρειαστεί μια αυξημένη δόση Votubia. Αν οι συγκεντρώσεις είναι κάτω από 5 ng/ml, οι αυξήσεις στην καθημερινή δόση είναι από 1 έως 4 mg, ελέγχοντας το κατώτερο επίπεδο και αξιολογώντας την ανθεκτικότητα πριν την αύξηση της δόσης.</p> <p>Η προσθήκη ενός ακόμα ταυτόχρονου δυνατού CYP3A4 επαγωγέα μπορεί να μην χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται περίπου 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του επιπρόσθετου επαγωγέα. Η προσαρμογή της δόσης με αυξήσεις από 1 έως 4 mg όπως χρειάζεται για επίτευξη της στοχευμένης κατώτατης συγκέντρωσης.</p>
<b>Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη)</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	
<b>Εφαβιρένζη, νεβιραπίνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	

		<p>Η διακοπή σε έναν από τους πολλούς ισχυρούς CYP3A4 επαγωγείς μπορεί να μην χρειαστεί επιπλέον προσαρμογή της δόσης. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται περίπου 2 εβδομάδες μετά την διακοπή σε έναν από τους πολλούς ισχυρούς CYP3A4 επαγωγείς. Εάν όλοι οι ισχυροί επαγωγείς διακοπούν, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 3 με 5 ημερών (αρκετός χρόνος για σημαντική αναστροφή της επαγωγής του ενζύμου) πριν η δόση του Votubia να επανέλθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης. Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του everolimus πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον 2 με 4 εβδομάδες μετά καθώς ο φυσικός χρόνος αποικοδόμησης των επαγωγικών ενζύμων πρέπει να ληφθεί υπόψη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).</p>
<p><b>Υπερικόν το διάτρητον (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b></p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη μείωση της έκθεσης.</p>	<p>Σκευάσματα που περιέχουν υπερικόν το διάτρητον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με everolimus.</p>

Παράγοντες των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από το everolimus

Βάσει *in vitro* αποτελεσμάτων, οι συστηματικές συγκεντρώσεις που αποκτήθηκαν μετά από καθημερινές από το στόματος δόσεις των 10 mg κάνουν την αναστολή των Pgp, CYP3A4 και CYP2D6 απίθανη. Ωστόσο, η αναστολή του CYP3A4 και της Pgp στο έντερο δεν πρέπει να αποκλείεται. Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα κατέδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μιας από του στόματος δόσης μιδαζολάμης, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A, με το everolimus είχε ως αποτέλεσμα την κατά 25% αύξηση της  $C_{max}$  της μιδαζολάμης και την κατά 30% αύξηση της  $AUC_{(0-inf)}$  της μιδαζολάμης. Αυτή η επίδραση είναι πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 μέσω του εντέρου από το everolimus. Ως εκ τούτου το everolimus μπορεί να επηρεάσει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα των συγχρηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4. Ωστόσο, μια κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση των συστηματικών χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 δεν αναμένεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στην EXIST-3 (Μελέτη CRAD001M2304), το everolimus αύξησε τις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση των αντιεπιληπτικών καρβαμαζεπίνη, κλοβαζάμη, και τον μεταβολίτη κλοβαζάμης N desmethyleclobazam περίπου κατά 10%. Η αύξηση στις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση αυτών των αντιεπιληπτικών μπορεί να μην είναι κλινικά σημαντική αλλά οι προσαρμογές στις δόσεις των αντιεπιληπτικών με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος π.χ. καρβαμαζεπίνη μπορεί να ληφθούν υπόψη. Το everolimus δεν είχε επίδραση στις συγκεντρώσεις πριν από τη δόση των αντιεπιληπτικών που είναι υποστρώματα του CYP3A (κλοναζεπάμη, διαζεπάμη, φελβαμάτη και ζονισαμίδα).

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς ΜΕΑ

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

## Ταυτόχρονη κετογονική διατροφή

Η επίδραση της κετογονικής διατροφής μπορεί να εμφανίζεται μέσω της αναστολής mTOR. Όταν δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα, η πιθανότητα αθροιστικής δράσης σε ανεπιθύμητα γεγονότα δεν μπορεί να αποκλειστεί όταν το everolimus χορηγείται παράλληλα με κετογονική διατροφή.

## Εμβολιασμοί

Η ανοσοποιητική ανταπόκριση σε εμβολιασμό μπορεί να επηρεαστεί και, συνεπώς, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός κατά τη θεραπεία με Votubia. Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Votubia. Παραδείγματα εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς είναι: ενδορρινικό εμβόλιο για την γρίπη, εμβόλιο για την ιλαρά, την παρωτίτιδα, την ερυθρά, από του στόματος χορηγούμενο για την πολιομυελίτιδα, για τον BCG (Βάκιλλος Calmette-Guérin), τον κίτρινο πυρετό, την ανεμοβλογιά και TY21a για τον τύφο.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. με από του στόματος αγωγή, ενέσιμο ή μη-οιστρογονούχο ορμονικό εμφύτευμα για τον έλεγχο των γεννήσεων, αντισυλληπτικά με βάση την προγεστερόνη, υστερεκτομή, περίδεση σαλπίνγων, πλήρης αποχή, μέθοδο φραγμού, ενδομητρική συσκευή (IUD), και/ή αντρική/ γυναικεία στείρωση) όσο λαμβάνουν everolimus και για έως 8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Δεν πρέπει να απαγορευθεί στους άντρες ασθενείς η προσπάθεια να τεκνοποιήσουν.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του everolimus σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας στο έμβρυο ή το κύημα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το everolimus δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το everolimus απεκκρίνεται ανθρώπινο στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, στους αρουραίους το everolimus και/ή οι μεταβολίτες του διέρχονται άμεσα στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Έτσι, γυναίκες που λαμβάνουν everolimus δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

### Γονιμότητα

Η πιθανότητα το everolimus να προκαλεί στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς δεν είναι γνωστή, παρόλα αυτά δευτεροπαθής αμηνόρροια και συσχετιζόμενη διαταραχή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) / θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 5.3 για προκλινικές παρατηρήσεις στα ανδρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά συστήματα). Με βάση μη κλινικών ευρημάτων, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα μπορεί να μειωθούν με τη χρήση everolimus (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Votubia έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές εάν παρουσιάσουν κόπωση κατά τη θεραπεία με Votubia.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πιλοτικές μελέτες φάσης III, συμπεριλαμβανομένων διπλά-τυφλών και ανοικτών θεραπευτικών περιόδων και μία μη-τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ενός θεραπευτικού σκέλους μελέτη φάσης II συμβάλλουν στο προφίλ ασφαλείας του Votubia (n=612, συμπεριλαμβανομένων 409 ασθενών <18 ετών, διάμεση διάρκεια έκθεσης 36,8 μηνών [εύρος 0,5 έως 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III συγκρίνοντας συμπληρωματική θεραπεία μειωμένης και αυξημένης έκθεσης στο everolimus (χαμηλή συγκέντρωση [LT] εύρος 3-7 ng/ml [n=117] και αυξημένη συγκέντρωση [HT] εύρος 9-15 ng/ml [n=130]) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=119), σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις μερικής εκδήλωσης που λαμβάνουν 1 έως 3 αντιεπιληπτικά. Η μέση διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου ήταν 18 εβδομάδες. Η συνολική διάμεση διάρκεια έκθεσης του Votubia (361 ασθενείς που έχουν πάρει τουλάχιστον μία δόση everolimus) ήταν 30,4 μήνες (εύρος 0,5 έως 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III του everolimus (n=79) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=39) σε ασθενείς με TSC συν νεφρικό αγγειομυολίπωμα (n=113) ή σποραδική λεμφαγγειολιωμωμάτωση (LAM) συν νεφρικό αγγειομυολίπωμα (n=5). Η διάμεση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας της μελέτης ήταν 48,1 εβδομάδες (εύρος 2 έως 115) για τους ασθενείς που λάμβαναν Votubia και 45,0 εβδομάδες (εύρος 9 έως 115) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.. Η συνολική διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Votubia (112 ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον μια δόση everolimus) ήταν 46,9 μήνες (εύρος 0,5 έως 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III του everolimus (n=78) έναντι εικονικού φαρμάκου (n=39) σε ασθενείς με TSC οι οποίοι είχαν SEGA ανεξαρτήτως ηλικίας. Η διάμεση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας της μελέτης ήταν 52,2 εβδομάδες (εύρος 24 έως 89) για τους ασθενείς που έλαβαν Votubia και 46,6 εβδομάδες (εύρος 14 έως 88) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συνολική διάμεση διάρκεια έκθεσης στο Votubia (111 ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον μια δόση everolimus) ήταν 47,1 μήνες (εύρος 1,9 έως 58,3).
- CRAD001C2485: Αυτή ήταν μια προοπτική, ανοικτή, ενός θεραπευτικού σκέλους μελέτη φάσης II του everolimus σε ασθενείς με SEGA (n=28). Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 67,8 μήνες (εύρος 4,7 έως 83,2).

Τα ανεπιθύμητα γεγονότα που θεωρούνται ότι συσχετίζονται με τη χρήση του Votubia (ανεπιθύμητες ενέργειες), με βάση την αναθεώρηση και ιατρική αξιολόγηση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις πιο πάνω μελέτες περιγράφονται πιο κάτω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 1/10$ ) βάσει των συγκεντρωτικών δεδομένων ασφαλείας είναι (σε φθίνουσα σειρά): στοματίτιδα, πυρεξία, ρινοφαρυγγίτιδα, διάρροια, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, έμετος, βήχας, εξάνθημα, κεφαλαλγία, αμηνόρροια, ακμή, πνευμονία, ουρολοίμωξη, κολίτιδα, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, φαρυγγίτιδα, μειωμένη όρεξη, κόπωση, υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 (επίπτωση  $\geq 1\%$ ) ήταν πνευμονία, στοματίτιδα, αμηνόρροια, ουδετεροπενία, πυρεξία έμμηνος ρύση ακανόνιστη, υποφωσφοραιμία, διάρροια και κυτταρίτιδα. Οι βαθμίδες ακολουθούν την έκδοση 3.0 και 4.03 CTCAE.



## Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων ασθενών που λάμβαναν everolimus κατά τις τρεις μελέτες του TSC (συμπεριλαμβανομένων τις διπλά τυφλής και της ανοικτής φάσης επέκτασης, όπου εφαρμοζόταν). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 4** Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μελέτες του TSC

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού, πνευμονία <sup>a</sup> , ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, , φαρυγγίτιδα
Συχνές	Μέση ωτίτιδα, κυτταρίτιδα, φαρυγγίτιδα από στρεπτόκοκκο, ιογενής γαστροεντερίτιδα, ουλίτιδα
Όχι συχνές	Έρπης ζωστήρας, σηψαιμία, ιογενής βρογχίτιδα
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές	Αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές	Υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υπερχοληστερολαιμία
Συχνές	Υπερλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υποφωσφοραϊμία, υπεργλυκαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Αϋπνία, επιθετικότητα, ευερεθιστότητα
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Δυσγευσία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Πολύ συχνές	Υπέρταση
Συχνές	Λεμφοίδημα
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Πολύ συχνές	Βήχας
Συχνές	Επίσταξη, πνευμονίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Στοματίτιδα <sup>b</sup> , διάρροια, έμετος
Συχνές	Δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος, μετεωρισμός, άλγος του στόματος, γαστρίτιδα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα <sup>γ</sup> , ακμή
Συχνές	Ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, κνησμός, αλωπεκία
Όχι συχνές	Αγγειοίδημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Όχι συχνές	Ραβδομύτωση
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Πρωτεϊνουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Πολύ συχνές	Αμηνόρροια <sup>δ</sup> , έμμηνος ρύση ακανόνιστη <sup>δ</sup>
Συχνές	Μηνορραγία, κύστη στις ωθήκες, κολπική αιμορραγία
Όχι συχνές	Καθυστερημένη έμμηνος ρύση <sup>δ</sup>

<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Πυρετός, κόπωση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές	Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος, αυξημένη ωχρινοτρόπος ορμόνη αίματος, μειωμένο σωματικό βάρος
Όχι συχνές	Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη
<sup>α</sup>	Περιλαμβάνει πνευμονία από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
<sup>β</sup>	Συμπεριλαμβάνεται (πολύ συχνές) η στοματίτιδα, η εξέλκωση του στόματος, το αφθώδες έλκος, (συχνές) η εξέλκωση στη γλώσσα, η εξέλκωση στα χείλη και (όχι συχνές) το άλγος από ουλίτιδα, η γλωσσίτιδα.
<sup>γ</sup>	Συμπεριλαμβάνεται (πολύ συχνές) το εξάνθημα, (συχνές) το ερυθματώδες εξάνθημα, ερύθημα και (όχι συχνές), το γενικευμένο εξάνθημα, το κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, το κηλιδώδες εξάνθημα.
<sup>δ</sup>	Συχνότητα με βάση τον αριθμό των γυναικών ηλικίας 10 έως 55 ετών κατά την διάρκεια της θεραπείας στα συγκεντρωτικά δεδομένα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες, το everolimus έχει σχετιστεί με σοβαρές περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης είναι μια προβλεπόμενη αντίδραση κατά τις περιόδους ανοσοκαταστολής.

Σε αυθόρμητες αναφορές κατά τις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το everolimus έχει σχετιστεί με περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας έκβασης), πρωτεϊνουρίας και αυξημένης κρεατινίνης ορού. Συνιστάται ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλ παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες, το everolimus έχει σχετιστεί με περιστατικά αιμορραγίας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν θανατηφόρες εκβάσεις κατά τη χρήση για ογκολογικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν παρουσιάστηκαν περιπτώσεις νεφρικής αιμορραγίας για την ένδειξη TSC.

Σε κλινικές μελέτες και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, το everolimus έχει συνδεθεί με περιστατικά πνευμονίας από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πρόσθετες σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ογκολογικές κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου ήταν καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, διαταραχή στην επούλωση πληγών και υπεργλυκαιμία.

Σε κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα με ή χωρίς την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην πιλοτική μελέτη φάσης II, 22 από τους 28 ασθενείς με SEGA που μελετήθηκαν ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών και στην πιλοτική μελέτη φάσης III, 101 από τους 117 ασθενείς με SEGA που μελετήθηκαν ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Στην πιλοτική μελέτη φάσης III σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις, οι 299 από τους 366 ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν κάτω των 18 ετών. Ο γενικός τύπος, η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν στα παιδιά και έφηβους ήταν όμοια με αυτή των ενηλίκων, με εξαίρεση τις λοιμώξεις οι οποίες αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Ένα σύνολο 49 από 137 ασθενείς (36%) ηλικίας <6 ετών είχε λοιμώξεις Βαθμού 3/4, συγκριτικά με 53 από 272 ασθενείς (19%) ηλικίας 6 έως 18 ετών και 27 από 203 ασθενείς (13%) ηλικίας ≥18 ετών. Δύο θανατηφόρα περιστατικά λόγω λοίμωξης έχουν αναφερθεί σε 409 ασθενείς που λάμβαναν everolimus ηλικίας <18 ετών.

## Ηλικιωμένοι

Στα ογκολογικά συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας, 37% των ασθενών που έκαναν θεραπεία με everolimus ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Ο αριθμός των ασθενών ογκολογίας με ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία οδήγησε στην διακοπή του everolimus ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς  $\geq 65$  ετών (20% έναντι 13%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες οδήγησαν στην διακοπή ήταν πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας), κόπωση, δύσπνοια και στοματίτιδα.

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η αναφερόμενη εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο είναι πολύ περιορισμένη. Εφάπαξ δόσεις μέχρι 70 mg έχουν χορηγηθεί με αποδεκτή οξεία ανοχή στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Είναι απαραίτητο να αξιολογούνται τα επίπεδα του everolimus στο αίμα σε περιπτώσεις πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Το everolimus δεν θεωρείται ότι απομακρύνεται μέσω διύλισης σε οποιονδήποτε σχετικό βαθμό (λιγότερο από 10% έχει απομακρυνθεί μέσα σε 6 ώρες αιμοδιύλισης).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Περιορισμένος αριθμός παιδιατρικών ασθενών έχει εκτεθεί σε δόσεις άνω των 10 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Δεν έχουν αναφερθεί σημεία οξείας τοξικότητας σε αυτές τις περιπτώσεις.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλαστικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE10

### Μηχανισμός δράσης

Το everolimus είναι εκλεκτικός αναστολέας της mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά). Η mTOR είναι μια βασική κινάση σερίνης-θρεονίνης, η δράση της οποίας είναι γνωστό πως επαναρυθμίζεται σε αριθμό ανθρώπινων καρκίνων. Το everolimus δεσμεύεται στην ενδοκυτταρική πρωτεΐνη FKBP-12, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο το οποίο αναστέλλει τη δράση του mTOR συμπλόκου-1 (mTORC1). Η αναστολή της μεταγωγής σημάτων mTORC1 παρεμβαίνει με τη μετάφραση και τη σύνθεση των πρωτεϊνών, μειώνοντας τη δράση της ριβοσωμικής πρωτεΐνης κινάσης S6 (S6K1) και του ευκαριωτικού παράγοντα επιμήκυνσης 4E-προσδένουσας πρωτεΐνης (4EBP-1) οι οποίοι ρυθμίζουν τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την αγγειογένεση και τη γλυκόλυση. Το everolimus μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF),. Σε ασθενείς με TSC, η θεραπεία με everolimus αυξάνει τα επίπεδα VEGF-A και μειώνει τα επίπεδα VEGF-D. Το everolimus είναι ισχυρός αναστολέας της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των ινοβλαστών και των σχετιζόμενων με αιμοφόρα αγγεία λείων μυϊκών κυττάρων και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη γλυκόλυση σε συμπαγείς όγκους *in vitro* και *in vivo*.

Δύο πρωτεύοντες ρυθμιστές της μεταγωγής σημάτων mTORC1 είναι τα κατασταλτικά ογκογονίδια του συμπλέγματος οζώδους σκλήρυνσης 1 & 2 (TSC1, TSC2). Απώλεια του TSC1 ή του TSC2 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα Rheb-GTP, μιας GTPάσης της οικογένειας Ras, η οποία αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο mTORC1 ώστε να προκαλέσει την ενεργοποίησή του. Η ενεργοποίηση της mTORC1 οδηγεί σε καθοδική αλληλουχία μεταγωγής σημάτων της κινάσης, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης των κινασών S6. Στο σύνδρομο TSC, οι μεταλλάξεις αδρανοποίησης στα γονίδια TSC1 ή TSC2 οδηγούν σε σχηματισμό αμαρτώματος σε ολόκληρο τον οργανισμό. Εκτός από παθολογικές αλλαγές στον ιστό του εγκεφάλου (όπως φλοιώδεις κόνδυλοι), οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις, το μονοπάτι της mTOR εμπλέκεται επίσης στην παθογένεια της επιληψίας στην TSC. Η mTOR ρυθμίζει την πρωτεϊνική σύνθεση και πολλαπλές προς τα κάτω κυτταρικές λειτουργίες που μπορούν να επηρεάσουν τη νευρωνική διεγερσιμότητα και την επιληπτογένεση. Υπερενεργοποίηση της mTOR οδηγεί σε νευρωνική δυσπλασία, παρεκκλίνουσα αξονογένεση και σχηματισμό δενδρίτη, αυξημένα ρεύματα διεγερτικής συναπτικής, μειωμένη μυελίνωση και διαταραχή της φλοιώδους ελασματοειδούς δομής που προκαλεί ανωμαλίες στη νευρωνική ανάπτυξη και λειτουργία. Προκλινικές μελέτες σε μοντέλα με απορρύθμιση της mTOR στον εγκέφαλο απέδειξαν ότι η θεραπεία με αναστολέα mTOR όπως το everolimus θα μπορούσε να παρατείνει την επιβίωση, την καταστολή κρίσεων, να εμποδίσει την ανάπτυξη των πρωτοεμφανιζόμενων κρίσεων και να αποτρέψει τον πρόωρο θάνατο. Συνοπτικά, το everolimus είναι ιδιαίτερα ενεργό σε αυτό το νευρωνικό μοντέλο TSC, με το όφελος προφανώς να οφείλεται στις επιδράσεις της αναστολής mTORC1. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης στην αναγωγή κρίσεων που σχετίζονται με TSC δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Μελέτη φάσης III σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις

Η EXIST-3 (Μελέτη CRAD001M2304), μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική με τρία σκέλη, παράλληλων ομάδων φάσης III μελέτη του Votubia έναντι εικονικού φαρμάκου, διεξήχθη ως συμπληρωματική θεραπεία σε TSC ασθενείς με ανθεκτικές κρίσεις μερικής εκδήλωσης. Στη μελέτη, οι κρίσεις μερικής εκδήλωσης έχουν οριστεί ως όλες οι αισθητικές και κινητικές κρίσεις επιβεβαιωμένες με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) όπου μία γενικευμένη εκδήλωση δεν έχει αποδειχθεί σε προηγούμενο EEG. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ταυτόχρονη και σταθερή δόση από 1 έως 3 αντιεπιληπτικά πριν την έναρξη της μελέτης. Η μελέτη αποτελείται από τρεις φάσεις: μια βασική φάση παρατήρησης 8 εβδομάδων, μια διπλά τυφλή 18 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο βασική φάση θεραπείας (που αποτελείται από περιόδους τιτλοποίησης και συντήρησης), μια φάση επέκτασης  $\geq 48$  εβδομάδων στην οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Votubia και μια μετά-επέκταση φάση  $\leq 48$  εβδομάδων στην οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν Votubia.

Η μελέτη αξιολόγησε ανεξάρτητα δύο διαφορετικά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία: 1) ποσοστό ανταπόκρισης που ορίζεται ως τουλάχιστον μία μείωση κατά 50% από τη γραμμή βάσης της συχνότητας των κρίσεων μερικής-εκδήλωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης της βασικής φάσης και 2) ποσοστό μείωσης από την αρχική τιμή της συχνότητας των κρίσεων μερικής-εκδήλωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης της βασικής φάσης.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την απεξάρτηση από κρίσεις, το ποσοστό των ασθενών με  $>25\%$  μείωση από την γραμμή βάσης της συχνότητας των κρίσεων, διανομή μείωσης από την αρχική τιμή της συχνότητας των κρίσεων ( $\leq -25\%$ ,  $> -25\%$  έως  $< 25\%$ ,  $\geq 25\%$  έως  $< 50\%$ ,  $\geq 50\%$  έως  $< 75\%$ ,  $\geq 75\%$  έως  $< 100\%$ , 100%), μακροπρόθεσμη αξιολόγηση της συχνότητας των κρίσεων και τη συνολική ποιότητα της ζωής.

Συνολικά 366 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μια αναλογία 1:1,09:1 προς το Votubia (n=117) μειωμένης συγκέντρωσης (LT) (εύρος 3 έως 7 ng/ml), Votubia (n=130) αυξημένης συγκέντρωσης (HT) (εύρος 9 έως 15 ng/ml) ή εικονικό φάρμακο (n=119). Η μέση ηλικία του συνολικού πληθυσμού ήταν 10,1 ετών (εύρος: 2,2-56,3, 28,4%  $< 6$  ετών, 30,9% 6 έως  $< 12$  ετών, 22,4% 12 έως  $< 18$  ετών και 18,3%  $> 18$  ετών). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στη βασική φάση ήταν 18 εβδομάδες και για τα τρία σκέλη κατά τη βασική φάση και 90 εβδομάδες (21 μήνες) όταν λάβουμε υπόψη τη βασική φάση και τη φάση επέκτασης.

Κατά την έναρξη, το 19,4% των ασθενών είχαν εστιακές επιληπτικές κρίσεις με συσσωρευμένη ευαισθητοποίηση (αισθητικές που επιβεβαιώθηκαν προηγουμένως στο EEG ή κινητικές), 45,1% είχαν εστιακές επιληπτικές κρίσεις με συσσωρευμένη ευαισθητοποίηση (περισσότερο μη-κινητικές), 69,1% είχαν εστιακές κινητικές κρίσεις (π.χ. εστιακές κινητικές κρίσεις με επηρεασμένη αντίληψη και / ή κρίσεις με δευτερογενή γενίκευση), και 1,6% είχαν γενικευμένη εκδήλωση κρίσεων (επιβεβαιώθηκαν προηγουμένως στο EEG). Η μέση αρχική τιμή συχνότητας των κρίσεων σε όλα τα σκέλη θεραπείας ήταν 35, 38 και 42 κρίσεις κάθε 28 μέρες για τις ομάδες του Votubia LT, Votubia HT και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Η πλειονηφία των ασθενών (67%) απότυχαν 5 ή περισσότερα αντιεπιληπτικά πριν από την μελέτη και 41,0% και 47,8% των ασθενών λάμβαναν 2 και  $\geq 3$  αντιεπιληπτικά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στα βασικά δεδομένα παρατηρήθηκε ήπια έως μέτρια νοητική υστέρηση σε ασθενείς 6-18 ετών (βαθμολογίες των 60-70 στην Προσαρμοστική Συμπεριφορά Σύνθεσης και Επικοινωνίας, Δεξιότητες Καθημερινής Ζωής, και τις Βαθμολογίες του Τομέα Κοινωνικοποίησης).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για το αρχικό καταληκτικό σημείο συνοψίζονται στο Πίνακα 5.

**Πίνακας 5** EXIST-3 – Ποσοστό ανταπόκρισης στη συχνότητα κρίσεων (αρχικό καταληκτικό σημείο)

Στατιστική	Votubia		Εικονικό Φάρμακο N=119
	Στόχος LT το 3-7 ng/ml N=117	Στόχος HT το 9-15 ng/ml N=130	
<b>Ποσοστό ασθενών με ανταπόκριση – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Ποσοστό ανταπόκρισης 95% CI <sup>α</sup>	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
<b>Λόγος πιθανοτήτων (έναντι εικονικού φαρμάκου)<sup>β</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
95% CI	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
p-value (έναντι εικονικού φαρμάκου) <sup>γ</sup>	0,008	<0,001	
Στατιστικά σημαντικό με τη μέθοδο Bonferroni-Holm <sup>δ</sup>	Ναι	Ναι	
<b>Ποσοστό ασθενών χωρίς ανταπόκριση – n (%)</b>	<b>84 (71,8)</b>	<b>78 (60,0)</b>	<b>101 (84,9)</b>

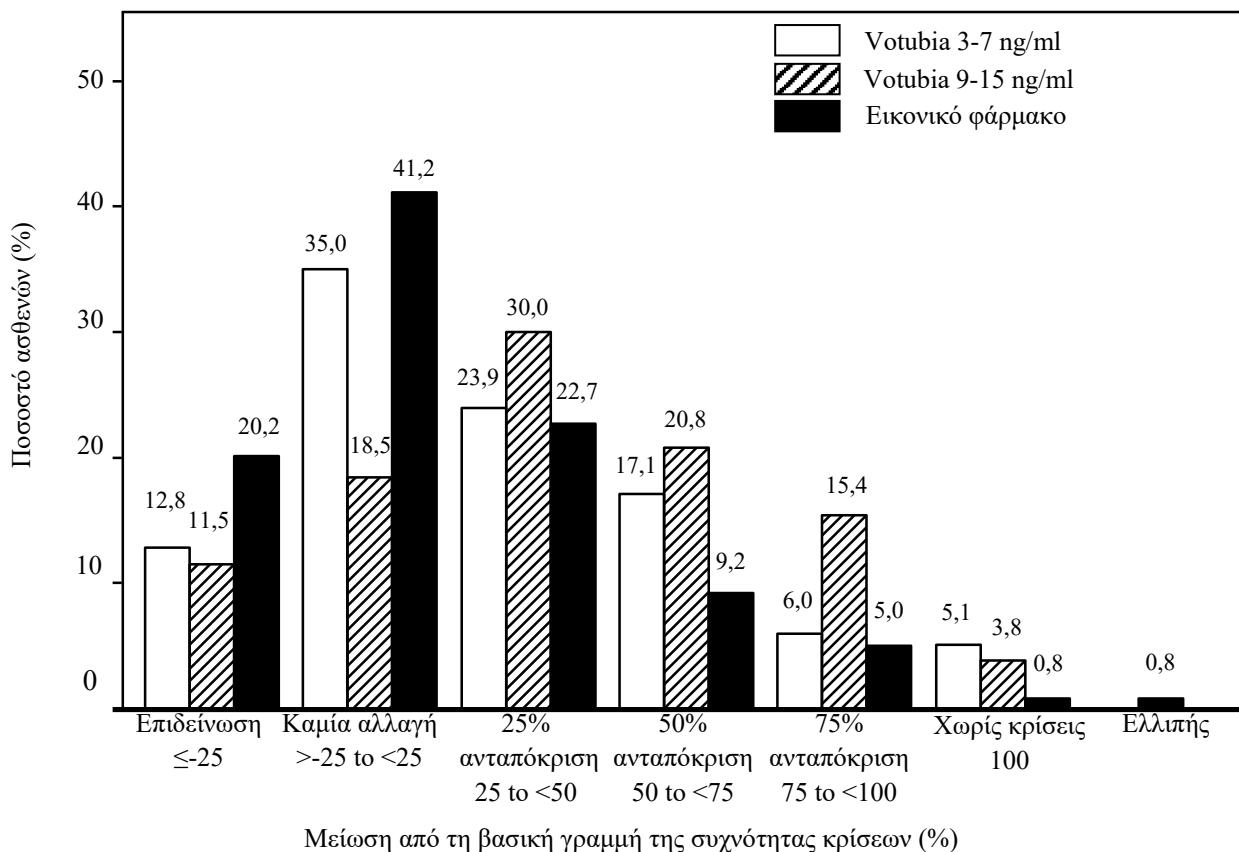
<sup>α</sup> Ακριβής 95% CI σύμφωνα με τη μέθοδο Clopper-Pearson  
<sup>β</sup> Λόγος πιθανοτήτων και το 95% CI σύμφωνα με τη λογιστική παλινδρόμηση στρωματοποιήθηκε με βάση τη ηλικιακή υποομάδα. Λόγος πιθανοτήτων >1 ευνοεί την ομάδα του everolimus.  
<sup>γ</sup> p-values σύμφωνα με την εξέταση Cochran-Mantel-Haenszel στρωματοποιήθηκε με βάση τη ηλικιακή υποομάδα.  
<sup>δ</sup> Ρυθμός σφάλματος family-wise του 2,5% μίας πλευράς

Τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με την συμπληρωματική ανάλυση της διάμεσης ποσοστιαίας μείωσης από την βασική γραμμή της συχνότητας κρίσεων (άλλο αρχικό καταληκτικό σημείο): 29,3% (95% CI: 18,8, 41,9) στο σκέλος του Votubia LT, 39,6% (95% CI: 35,0, 48,7) στο σκέλος του Votubia HT και 14,9% (95% CI: 0,1, 21,7) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα p-values της υπεροχής έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,003 (LT) και <0,001 (HT).

Το ποσοστό χωρίς κρίσεις (το ποσοστό των ασθενών που δεν είχαν κρίσεις κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης) ήταν 5,1% (95% CI: 1,9, 10,8) και 3,8% (95% CI: 1,3, 8,7) στα Votubia LT και HT σκέλη, αντίστοιχα έναντι 0,8% (95% CI: 0,0, 4,6) των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Υψηλότερα ποσοστά των ασθενών με ανταπόκριση ήταν εμφανή για όλες τις κατηγορίες ανταπόκρισης στα σκέλη του Votubia LT και HT σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Σχήμα 1). Επιπλέον, σχεδόν διπλάσιοι ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν επιδείνωση στις κρίσεις σε σχέση με τα σκέλη του Votubia LT και HT.

**Σχήμα 1** EXIST-3 – Κατανομή της μείωσης από τη βασική γραμμή της συχνότητας των κρίσεων



Μια ομοιογενής και σταθερή επίδραση του everolimus παρατηρήθηκε σε όλες τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν για τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά: ηλικιακές κατηγορίες (Πίνακας 6), φύλο, φυλή και εθνικότητα, είδη κρίσεων, συχνότητα των κρίσεων κατά την έναρξη, τον αριθμό και όνομα ταυτόχρονων αντιεπιληπτικών, και χαρακτηριστικά TSC (αγγειομυολίπωμα, SEGA, την κατάσταση του φλοιού των κονδύλων). Η επίδραση του everolimus στις νηπιακές / επιληπτικές κρίσεις ή στις κρίσεις που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut δεν έχει μελετηθεί και δεν έχει καθοριστεί για επιληπτικές κρίσεις γενικευμένης έναρξης και άτομα χωρίς φλοιούς των κονδύλων.

**Πίνακας 6 EXIST-3 – Ποσοστιαία ανταπόκριση στη συχνότητα κρίσεων κατά ηλικία**

Ηλικιακή κατηγορία	Votubia		Εικονικό φάρμακο
	LT target of 3-7 ng/ml N=117	HT target of 9-15 ng/ml N=130	N=119
<b>&lt;6 ετών</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) <sup>a</sup>	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
<b>6 έως &lt;12 ετών</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) <sup>a</sup>	29,7 (15,9, 47,0)	28,2 (15,0, 44,9)	10,8 (3,0, 25,4)
<b>12 έως &lt;18 ετών</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) <sup>a</sup>	23,1 (9,0, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16,0 (4,5, 36,1)
<b>≥18 ετών<sup>b</sup></b>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) <sup>a</sup>	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5,0, 38,8)

<sup>a</sup> Ακριβής 95% CI σύμφωνα με τη μέθοδο Clopper-Pearson  
<sup>b</sup> Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας για ηλικιωμένους ασθενείς

Στο τέλος της βασικής φάσης, η συνολική ποιότητα ζωής σε ασθενείς 2 έως <11 ετών (όπως αξιολογήθηκε από τη συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής [συνολική βαθμολογία] στο Ερωτηματολόγιο Παιδικής Επιληψίας [QOLCE]) διατηρήθηκε σε κάθε θεραπευτικό σκέλος του Votubia όπως και στο εικονικό φάρμακο.

Η μείωση στη συχνότητα κρίσεων διατηρήθηκε για μια περίοδο αξιολόγησης περίπου 2 ετών. Με βάση την ανάλυση ευαισθησίας λαμβάνοντας υπόψη τους ασθενείς που διέκοψαν το everolimus πρόωρα ως μη-ανταποκριθέντες, το ποσοστό ανταπόκρισης των 38,4% (95% CI: 33,4, 43,7) και 44,4% (95% CI: 38,2, 50,7) παρατηρήθηκε μετά από 1 και 2 χρόνια σε έκθεση σε everolimus αντίστοιχα.

#### Μελέτη φάσης III σε ασθενείς με SEGA

Η EXIST-1 (Μελέτη CRAD001M2301), μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική φάσης III μελέτη του Votubia έναντι εικονικού φαρμάκου, διεξήχθη σε ασθενείς με SEGA, ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε Votubia είτε εικονικό φάρμακο. Η παρουσία τουλάχιστον μιας βλάβης SEGA  $\geq 1.0$  cm στη μεγαλύτερη διάμετρο με τη χρήση MRI (βάση τοπικής ακτινολογικής αξιολόγησης) ήταν απαραίτητη για την είσοδο στη μελέτη.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ανταπόκρισης του SEGA βάσει ανεξάρτητης κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης. Η ανάλυση στρωματοποιήθηκε με βάση τη χρήση αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων κατά την τυχαιοποίηση (ναι/όχι).

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανά ιεραρχική σειρά εξέτασης περιελάμβαναν την απόλυτη αλλαγή σε συχνότητα των συνολικών επιληπτικών κρίσεων ανά 24-ωρο EEG από την έναρξη έως την εβδομάδα 24, το χρόνο έως την εξέλιξη του SEGA και το ποσοστό ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 117 ασθενείς, 78 σε λήψη Votubia και 39 σε λήψη εικονικού φαρμάκου. Τα δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν γενικά καλά ισοζυγισμένα σε σχέση με τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου και το ιστορικό πριν τις αντι-SEGA θεραπείες. Στον συνολικό πληθυσμό, 57,3% των ασθενών ήταν άνδρες και 93% ήταν Καυκάσιοι. Η διάμεση ηλικία για τον συνολικό πληθυσμό ήταν 9,5 έτη (ηλικιακό εύρος για το σκέλος του Votubia: 1,0 έως 23,9; ηλικιακό εύρος για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου: 0,8 έως 26,6), το 69,2% των ασθενών ήταν ηλικίας 3 έως <18 ετών και 17,1% ήταν <3 ετών κατά την εισαγωγή.

Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν, το 79,5% είχε αμφοτερόπλευρα SEGAs, το 42,7% είχε  $\geq 2$  βλάβες SEGA στόχους, το 25,6% είχε κατώτερη ανάπτυξη, το 9,4% είχε σημεία εν τω βάθος παρεγχυματικής διήθησης, το 6,8% είχε ακτινογραφικές ενδείξεις υδροκέφαλου, και το 6,8% είχε υποβληθεί προηγουμένως σε επέμβαση σχετική με SEGA. Το 94,0% παρουσίαζε δερματικές βλάβες κατά την έναρξη και το 37,6% είχε στοχευμένες νεφρικές αγγειομυολιπωματικές βλάβες (τουλάχιστον ένα αγγειομυολίωμα  $\geq 1$  cm στη μεγαλύτερη διάμετρο).

Η διάμεση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας της μελέτης ήταν 9,6 μήνες (εύρος: 5,5 έως 18,1) για τους ασθενείς που έλαβαν Votubia και 8,3 μήνες (εύρος: 3,2 έως 18,3) για αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Votubia υπερτερούσε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για το κύριο καταληκτικό σημείο της καλύτερης συνολικής ανταπόκρισης του SEGA ( $p < 0.0001$ ). Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) για το σκέλος του Votubia σε σύγκριση με 0% (95% CI: 0,0, 9,0) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 7). Επιπλέον, και οι 8 ασθενείς στο σκέλος του Votubia οι οποίοι είχαν ακτινογραφικές ενδείξεις υδροκέφαλου κατά την έναρξη, είχαν μείωση του κοιλιακού όγκου.

Οι ασθενείς που αρχικά είχαν χορηγηθεί με εικονικό φάρμακο είχαν την δυνατότητα να περάσουν στο everolimus κατά την διάρκεια της εξέλιξης του SEGA και μετά την αναγνώριση ότι η θεραπεία με το everolimus είναι ανώτερη από την θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Σε όσους ασθενείς χορηγήθηκε τουλάχιστον μία δόση everolimus η θεραπεία ακολουθήθηκε μέχρι τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος ή την ολοκλήρωση της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της τελικής ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν 204,9 εβδομάδες (εύρος: 8,1 έως 253,7). Η καλύτερη συνολική ποσοστιαία ανταπόκρισης του SEGA είχε αυξηθεί στο 57,7% (95% CI: 47,9, 67,0) στην τελική ανάλυση.

Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε χειρουργική επέμβαση για το SEGA κατά την ολική διάρκεια της μελέτης.

**Πίνακας 7** EXIST-1 – Ανταπόκριση SEGA

	Αρχική ανάλυση <sup>3</sup>			Τελική ανάλυση <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Εικονικό φάρμακο N=39	Votubia N=111	Votubia N=111
Ποσοστό ανταπόκρισης SEGA <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0		57,7
95% CI	24,2, 46,2	0,0, 9,0	57,7	47,9, 67,0
<b>Καλύτερη συνολική ανταπόκριση SEGA - (%)</b>			47,9, 67,0	
Ανταπόκριση	34,6	0		57,7
Σταθερή νόσος	62,8	92,3	57,7	39,6
Εξέλιξη	0	7,7	39,6	0
Μη αξιολογήσιμη	2,6	0	0	2,7

<sup>1</sup> σύμφωνα με ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική επανεξέταση

<sup>2</sup> οι ανταποκρίσεις του SEGA επιβεβαιώθηκαν με επαναληπτική ακτινολογική απεικόνιση. Η ανταπόκριση ορίστηκε ως:  $\geq 50\%$  μείωση στο άθροισμα του όγκου του SEGA σε σχέση με το αρχικό, συν απουσία αδιαμφισβήτητης επιδείνωσης των SEGA βλαβών μη στόχων, συν απουσία νέου SEGA με μεγαλύτερη διάμετρο  $\geq 1$  cm, συν απουσία νέου ή επιδεινούμενου υδροκέφαλου.

<sup>3</sup> Αρχική ανάλυση της διπλά τυφλοποιημένης περιόδου

<sup>4</sup> Η τελική ανάλυση συμπεριλαμβάνει ασθενείς που μεταφέρθηκαν από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο everolimus ήταν 204,9 εβδομάδων.

Σταθερές θεραπευτικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις υποομάδες που αξιολογήθηκαν (δηλαδή χρήση αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων έναντι μη χρήσης αντιεπιληπτικών επαγωγής ενζύμων, φύλο και ηλικία) στην αρχική ανάλυση.



Κατά την διάρκεια της διπλά τυφλοποιημένης περιόδου, παρατηρήθηκε μείωση του SEGA εντός των αρχικών 12 εβδομάδων της θεραπείας με Votubia: το 29,7% (22/74) των ασθενών παρουσίασε  $\geq 50\%$  μείωση και το 73,0% (54/74) παρουσίασε  $\geq 30\%$  μείωση του SEGA. Διατηρούμενες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 24, 41,9% (31/74) των ασθενών παρουσίασε  $\geq 50\%$  μείωση και το 78,4% (58/74) των ασθενών παρουσίασε  $\geq 30\%$  μείωση του SEGA.

Στο σκέλος θεραπείας με everolimus (N=111), συμπεριλαμβανομένου τους ασθενείς που είχαν μεταφερθεί από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η αντίδραση στον όγκο παρουσιάστηκε αρχικά στις 12 εβδομάδες θεραπείας με everolimus και διατηρήθηκε σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 50% μείωση του SEGA ήταν 45,9% (45/98) και 62,1% (41/66) κατά των εβδομάδων 96 και 192 μετά από την έναρξη της θεραπείας με everolimus. Παρομοίως, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν τουλάχιστον 30% μείωση του SEGA ήταν 71,4% (70/98) και 77,3% (51/66) κατά των εβδομάδων 96 και 192 μετά από την έναρξη της θεραπείας με everolimus.

Η ανάλυση του πρώτου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου, της αλλαγής στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων, δεν οδήγησε σε ασφαλή συμπεράσματα, επομένως, παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα για τα δύο επόμενα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (χρόνος έως την εξέλιξη του SEGA και ποσοστό ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών), δεν θα μπορούσαν να θεωρηθούν σαν επίσημα στατιστικά σημαντικά.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη του SEGA βάσει της κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης δεν επιτεύχθη σε κανένα σκέλος θεραπείας. Εξελίξεις παρατηρήθηκαν μόνο στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο (15,4%;  $p=0,0002$ ). Τα εκτιμώμενα ποσοστά χωρίς εξέλιξη στους 6 μήνες ήταν 100% για το σκέλος του Votubia και 85,7% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε everolimus και των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο οι οποίοι στην συνέχεια μεταφέρθηκαν στο everolimus επέδειξαν διαρκείς ανταποκρίσεις.

Κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς ανάλυσης το Votubia κατέδειξε κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ανταπόκριση των δερματικών βλαβών ( $p=0,0004$ ), με βαθμό ανταπόκρισης 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) για το σκέλος του Votubia και 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια της τελικής ανάλυσης, η ανταπόκριση των δερματικών βλαβών αυξήθηκε στο 58,1% (95% CI: 48,1, 67,7).

#### Μελέτη φάσης II σε ασθενείς με SEGA

Μια προοπτική, ανοικτή μελέτη ενός σκέλους, φάσης II (Μελέτη CRAD001C2485) πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Votubia σε ασθενείς με SEGA. Για την ένταξη απαιτούντο ακτινολογικές ενδείξεις σειριακής ανάπτυξης SEGA.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή του όγκου του SEGA κατά την βασική φάση θεραπείας διάρκειας 6 μηνών, όπως αξιολογήθηκε μέσω ανεξάρτητης κεντρικής ακτινολογικής επανεξέτασης. Μετά από την κύρια φάση θεραπείας, οι ασθενείς μπορούσαν να ενταχθούν σε φάση παράτασης, στην οποία ο όγκος του SEGA αξιολογείτο ανά 6 μήνες.

Συνολικά, 28 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Votubia. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 11 έτη (εύρος 3 έως 34), 61% άνδρες, 86% Καυκάσιοι. Δεκατρείς ασθενείς (46%) παρουσίαζαν δευτεροπαθές μικρότερο SEGA, συμπεριλαμβανομένων 12 στην αντίπλευρη κοιλία.

Ο όγκος του πρωτοπαθούς SEGA μειώθηκε στον μήνα 6 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ( $p<0,001$  [βλ. Πίνακα 8]). Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε νέες βλάβες, επιδεινούμενο υδροκέφαλο ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και κανένας δεν χρειάστηκε χειρουργική εκτομή ή άλλη θεραπεία για SEGA.

**Πίνακας 8** Αλλαγή του όγκου του πρωτοπαθούς SEGA με τον χρόνο

Όγκος SEGA (cm <sup>3</sup> )	Ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση						
	Έναρξη μελέτης n=28	Μήνας 6 n=27	Μήνας 12 n=26	Μήνας 24 n=24	Μήνας 36 n=23	Μήνας 48 n=10	Μήνας 60 N=23
<b>Αρχικός όγκος όγκου</b>							
Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)	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)
Διάμεσος	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Εύρος	0,49 - 1,423	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>Μείωση από την αρχική τιμή</b>							
Μέση τιμή (σταθερή απόκλιση)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Διάμεσος		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Εύρος		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>Ποσοστιαία μείωση από την αρχική τιμή, 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)
Καμία μεταβολή		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Αύξηση		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Η αξιοπιστία και η συνέπεια της κύριας ανάλυσης υποστηρίχθηκαν με:

- Μεταβολή του όγκου του πρωτοπαθούς SEGA σύμφωνα με την τοπική αξιολόγηση του ερευνητή ( $p < 0,001$ ), με το 75,0% και το 39,3% των ασθενών να παρουσιάζει μειώσεις  $\geq 30\%$  και  $\geq 50\%$  αντίστοιχα
- Μεταβολή του συνολικού όγκου του SEGA σύμφωνα με την ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση ( $p < 0,001$ ) ή την τοπική αξιολόγηση του ερευνητή ( $p < 0,001$ ).

Ένας ασθενής πληρούσε τα προκαθορισμένα κριτήρια για επιτυχία της θεραπείας (μείωση  $> 75\%$  του όγκου του SEGA) και αποσύρθηκε προσωρινά από τη θεραπεία της μελέτης. Ωστόσο, η εκ νέου ανάπτυξη του SEGA ήταν εμφανής κατά την επόμενη αξιολόγηση στους 4,5 μήνες και η θεραπεία ξεκίνησε και πάλι.

Μακροχρόνια παρακολούθηση διάμεσου διάρκειας 67,8 μηνών (εύρος: 4,7 έως 83,2) κατέδειξε διατήρηση της αποτελεσματικότητας.

### Άλλες μελέτες

Η στοματίτιδα αποτελεί την πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με Votubia (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8). Σε μια μετεγκριτική μελέτη ενός σκέλους, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού (N=92), κατά την έναρξη της θεραπείας με Afinitor (everolimus, 10 mg/ημέρα) και εξεμεστάνη (25 mg/ημέρα) χορηγήθηκε τοπική θεραπεία με ελεύθερο οινοπνεύματος πόσιμο διάλυμα δεξαμεθαζόνης 0,5 mg/5 ml χορηγούμενο σαν στοματικό διάλυμα (4 φορές ημερησίως για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας) για την μείωση της εμφάνισης και σοβαρότητας της στοματίτιδας. Η συχνότητα της στοματίτιδας Βαθμού  $\geq 2$  στις 8 εβδομάδες ήταν 2,4% (n=2/85 αξιολογήσιμοι ασθενείς) η οποία ήταν χαμηλότερη από τις έως τότε αναφορές. Η συχνότητα της στοματίτιδας Βαθμού 1 ήταν 18,8% (n=16/85) και δεν υπήρχαν αναφορές για περιστατικά στοματίτιδας Βαθμού 3 ή 4. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας στην μελέτη αυτή ήταν σύμφωνο με αυτό που είχε τεκμηριωθεί για το everolimus σε ογκολογικό πλαίσιο και σε περιπτώσεις TSC, με εξαίρεση μια ελαφρώς αυξημένη συχνότητα καντιντίασης του στόματος που αναφέρθηκε σε 2,2% (n=2/92) των ασθενών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Votubia σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο αγγειομολίωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας έχει ολοκληρώσει τα Σχέδια Παιδιατρικής Έρευνας για το Votubia για ανθεκτικές κρίσεις που σχετίζονται με TSC. Αυτή η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος έχει ενημερωθεί ώστε να περιλαμβάνει τα αποτελέσματα των μελετών με Votubia σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.2).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, οι μέγιστες συγκεντρώσεις everolimus ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο 1 ώρας μετά από ημερήσια χορήγηση 5 και 10 mg everolimus σε συνθήκες νηστείας ή με ελαφρύ χωρίς λιπαρά σνακ. Η  $C_{max}$  είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Το everolimus αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα της Pgp.

### Επίδραση της τροφής

Σε υγιή άτομα, τα γεύματα με υψηλά λιπαρά μείωσαν τη συστηματική έκθεση σε Votubia 10 mg δισκία (σύμφωνα με μετρήσεις με βάση την AUC) κατά 22% και τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα  $C_{max}$  κατά 54%. Τα ελαφρά σε λιπαρά γεύματα μείωσαν την AUC κατά 32% και τη  $C_{max}$  κατά 42%.

Σε υγιή άτομα που λάμβαναν μια εφάπαξ δόση 9 mg (3 x 3 mg) Votubia διασπειρόμενα δισκία σε εναιώρημα, τα γεύματα με υψηλά λιπαρά μείωσαν την AUC κατά 11,7% και τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα  $C_{max}$  κατά 59,8%. Τα ελαφρά σε λιπαρά γεύματα μείωσαν την AUC κατά 29,5% και τη  $C_{max}$  κατά 50,2%.

Η τροφή, ωστόσο, δεν είχε εμφανή επίδραση στο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στη φάση μετά την απορρόφηση 24 ώρες μετά τη χορήγηση και στις δύο δοσολογικές μορφές.

### Σχετική βιοδιαθεσιμότητα/βιοισοδυναμία

Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας, η  $AUC_{0-inf}$  5 x 1 mg δισκίων everolimus χορηγούμενα σαν εναιώρημα σε νερό ήταν ισοδύναμη με αυτή των 5 x 1 mg everolimus δισκίων χορηγούμενα σαν άθικτα δισκία, και η  $C_{max}$  των 5 x 1 mg everolimus δισκίων σε εναιώρημα ήταν 72% των 5 x 1 mg άθικτων δισκίων everolimus.

Σε μια μελέτη βιοισοδυναμίας, η  $AUC_{0-\infty}$  5 x 1 mg δισκίων everolimus χορηγούμενα σαν εναιώρημα σε νερό ήταν ισοδύναμη με αυτή των 5 x 1 mg everolimus δισκίων χορηγούμενα σαν άθικτα δισκία, και η  $C_{max}$  των 5 x 1 mg everolimus δισκίων σε εναιώρημα ήταν 64% των 5 x 1 mg άθικτων δισκίων everolimus.

### Κατανομή

Ο λόγος αίμα προς πλάσμα του everolimus, ο οποίος εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος 5 έως 5.000 ng/ml, είναι 17% έως 73%. Περίπου το 20% της συγκέντρωσης everolimus στο συνολικό αίμα περιορίστηκε στο πλάσμα των ασθενών με καρκίνο που λάμβαναν Votubia 10 mg/μέρα. Η σύνδεση με την πρωτεΐνη στο πλάσμα είναι περίπου 74% σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, ο  $V_d$  ήταν 191 l για το εμφανές κεντρικό συστατικό και 517 l για το εμφανές περιφερικό συστατικό.

Μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους υποδεικνύουν τα εξής:

- Ταχεία πρόσληψη του everolimus στον εγκέφαλο ακολουθούμενη από βραδεία εκροή.
- Οι ραδιενεργοί μεταβολίτες του [ $^3H$ ]everolimus δεν διαπερνούν σε σημαντικό βαθμό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
- Δοσοεξαρτώμενη εγκεφαλική διείσδυση του everolimus, η οποία είναι σε συμφωνία με την υπόθεση του κορεσμού μίας αντλίας εκροής που βρίσκεται στα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου.
- Η συγχορήγηση του αναστολέα Pgp κυκλοσπορίνη, αυξάνει την έκθεση του everolimus στον εγκεφαλικό φλοιό, κάτι που συνάδει με την αναστολή του Pgp στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για την κατανομή του everolimus στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Μη κλινικές μελέτες σε αρουραίους κατέδειξαν κατανομή στον εγκέφαλο μετά από χορήγηση τόσο ενδοφλεβίως όσο και από του στόματος.

### Βιομετασχηματισμός

Το everolimus είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της Pgp. Μετά από χορήγηση από το στόμα, το everolimus είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο αίμα. Έξι κύριοι μεταβολίτες του everolimus έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο αίμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τρεις μονοϋδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, δύο παράγωγα ανοιγμένου υδρολυτικού δακτυλίου και ένα φωσφατιδυλχολινικό σύζευγμα του everolimus. Αυτοί οι μεταβολίτες αναγνωρίστηκαν και σε ζωικά είδη που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας και παρουσίασαν 100 φορές λιγότερη δράση από το ίδιο το everolimus. Επομένως, το everolimus θεωρείται ότι συμβάλλει στην πλειονότητα της συνολικής φαρμακολογικής δράσης.

### Αποβολή

Η μέση CL/F του everolimus μετά από ημερήσια δόση 10 mg σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους ήταν 24,5 l/h. Η μέση ημιζωή αποβολής του everolimus είναι περίπου 30 ώρες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες απέκκρισης σε καρκινοπαθείς, ωστόσο, διατίθενται στοιχεία από τις μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένου everolimus σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη, το 80% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα, ενώ το 5% αποβλήθηκε στα ούρα. Η μητρική ουσία δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα ή τα κόπρανα.

### Φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση

Μετά από τη χορήγηση everolimus σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, η  $AUC_{0-\tau}$  σε σταθερή κατάσταση ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος ημερήσιας δόσης από 5 έως 10 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχανόταν μέσα σε 2 εβδομάδες. Η  $C_{max}$  είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Ο  $t_{max}$  παρουσιάζεται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην  $AUC_{0-\tau}$  και την κατώτατη συγκέντρωση πριν από τη δόση σε σταθερή κατάσταση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η φαρμακοκινητική του Votubia αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες από του στόματος χορήγησης Votubia δισκίων σε 8 και 34 ενήλικα άτομα με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Στην πρώτη μελέτη, η μέση AUC του everolimus σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) ήταν διπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε σε 8 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Στη δεύτερη μελέτη των 34 ατόμων με διαφορετικού βαθμού ανεπαρκή ηπατική λειτουργία σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, υπήρξε άυξηση κατά 1,6, 3,3 και 3,6 στην έκθεση ( $AUC_{0-inf}$ ) για τα άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Εξομειώσεις φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων υποστηρίζουν την δοσολογική σύσταση σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία με βάση την κατάσταση Child-Pugh.

Με βάση τα αποτελέσματα των δύο μελετών, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 170 ασθενών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της κάθαρσης κρεατινίνης (25-178 ml/min) στη CL/F του everolimus. Η νεφρική δυσλειτουργία μετά από μεταμόσχευση (εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 11-107 ml/min) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του everolimus σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς με SEGA, η  $C_{min}$  του everolimus ήταν περίπου ανάλογη της δόσης, εντός του δοσολογικού εύρους από 1.35 mg/m<sup>2</sup> σε 14.4 mg/m<sup>2</sup>.

Σε ασθενείς με SEGA, οι γεωμετρικές μέσες τιμές  $C_{min}$  σε mg/m<sup>2</sup> δόσης σε ασθενείς ηλικίας <10 ετών και 10-18 ετών ήταν χαμηλότερες κατά 54% και 40% αντίστοιχα σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες (ηλικίας >18 ετών), υποδηλώνοντας υψηλότερη κάθαρση του everolimus στους νεαρότερους ασθενείς. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας <3 ετών (n=13) καταδεικνύουν ότι η BSA-ομαλοποιημένη κάθαρση είναι περίπου δύο-φορές υψηλότερη στους ασθενείς με χαμηλή BSA (τιμή BSA 0,556 m<sup>2</sup>) από ότι στους ενήλικες. Επομένως θεωρείται ότι η σταθερή κατάσταση μπορεί να επιτευχθεί συντομότερα σε ασθενείς ηλικίας <3 ετών (βλ. παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις).

Η φαρμακοκινητική του everolimus δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας κάτω του 1 έτους. Έχει αναφερθεί, όμως, μείωση στην δράση του CYP3A4 κατά την εγκυμοσύνη και αύξηση κατά την διάρκεια του πρώτου έτους ζωής, το οποίο μπορεί να επηρεάζει την κάθαρση σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 111 ασθενών με SEGA ηλικίας από 1,0 έως 27,4 ετών (περιλαμβανομένου 18 ασθενών ηλικίας από 1 έως λιγότερο από 3 ετών με τιμή BSA 0,42 m<sup>2</sup> έως 0,74 m<sup>2</sup>) καταδεικνύει ότι η BSA-ομαλοποιημένη κάθαρση είναι γενικά υψηλότερη στους νεαρότερους ασθενείς. Τα μοντέλα προσομοίωσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η αρχική δόση των 7 mg/m<sup>2</sup> χρειάζεται για να διατηρηθεί η τιμή  $C_{min}$  σε επίπεδα από 5 έως 15 ng/ml σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών. Επομένως μια υψηλότερη αρχική δόση των 7 mg/m<sup>2</sup> συνιστάται στους ασθενείς ηλικίας 1 έως λιγότερο από 3 ετών με SEGA (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις που λαμβάνουν Votubia διασπειρόμενα δισκία, παρατηρήθηκε μια τάση προς χαμηλότερες γεωμετρικές τιμές  $C_{min}$  σε  $mg/m^2$  δόσης σε νεαρότερους ασθενείς. Η μέση γεωμετρική τιμή  $C_{min}$  σε  $mg/m^2$  δόσης ήταν χαμηλότερη στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες, γεγονός που καταδεικνύει ότι η κάθαρση του everolimus (ομαλοποιημένη στην BSA) ήταν υψηλότερη σε νεαρότερους ασθενείς.

Σε ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις οι συγκεντρώσεις Votubia διερευνήθηκαν σε 9 ασθενείς σε ηλικίες μεταξύ 1 και <2 ετών. Χορηγήθηκαν δόσεις των  $6 mg/m^2$  (απόλυτο εύρος δόσεων 1-5 mg) και είχαν ως αποτέλεσμα ελάχιστες συγκεντρώσεις μεταξύ 2 και 10 ng/ml (διάμεση τιμή των 5 ng/ml, σύνολο >50 μετρήσεων). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με TSC-κρίσεις ηλικίας κάτω του 1 έτους.

#### Ηλικιωμένοι

Σε μια αξιολόγηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε καρκινοπαθείς, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της ηλικίας (27-85 έτη) στην από του στόματος κάθαρση του everolimus.

#### Εθνικότητα

Η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι παρόμοια σε ιάπωνες και καυκάσιους καρκινοπαθείς με παρόμοιες ηπατικές λειτουργίες. Με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι κατά μέσο όρο 20% υψηλότερη σε μαύρους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

#### Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική συσχέτιση

Ασθενείς με TSC και ανθεκτικές κρίσεις διαχωρίστηκαν κατά ηλικιακές υποομάδες, σε μια ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης με βάση τη βασική φάση της Μελέτης CRAD001M2304 για την εκτίμηση της πιθανότητας ανταπόκρισης στις κρίσεις έναντι Χρόνου Ομαλοποιημένο (TN)- $C_{min}$ , που έδειξε ότι μια διπλάσια αύξηση στην τιμή TN- $C_{min}$  συνδέθηκε με μια 2,172 φορές αύξηση (95% CI: 1,339, 3,524) στις πιθανότητες ανταπόκρισης στις κρίσεις κατά τα παρατηρούμενα εύρη τιμή TN- $C_{min}$  των 0,97 ng/ml έως 16,40 ng/ml. Η γραμμική βάση της συχνότητας κρίσεων ήταν ένας σημαντικός παράγοντας στην ανταπόκριση κρίσεων (με μια αναλογία πιθανοτήτων 0,978 [95% CI: 0,959, 0,998]). Αυτό το αποτέλεσμα ήταν σύμφωνο με τα αποτελέσματα από ένα γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της απόλυτης συχνότητας των κρίσεων κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης της βασικής φάσης, το οποίο έδειξε ότι για μία διπλάσια αύξηση στην TN- $C_{min}$  υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση κατά 28% (95% CI: 12%, 42%) στην απόλυτη πιθανότητα κρίσεων. Η τιμή γραμμής βάσης της συχνότητας κρίσεων και η τιμή TN- $C_{min}$  ήταν και οι δύο σημαντικοί παράγοντες ( $\alpha=0,05$ ) στην πρόβλεψη της απόλυτης πιθανότητας κρίσεων στο γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του everolimus αξιολογήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, χοιρίδια, πιθήκους και κουνέλια. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το ανδρικό και το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (εκφυλισμός των ορχικών σωληναρίων, μειωμένη περιεκτικότητα σε σπέρμα στις επιδιδυμίδες και ατροφία της μήτρας) σε αρκετά είδη, οι πνεύμονες (αυξημένα κυψελιδικά μακροφάγα) στους ποντικούς και αρουραίους, το πάγκρεας (αποκοκκίωση και κενотоπιώδης κατάσταση των εξωκρινικών κυττάρων στους πιθήκους και τα χοιρίδια, αντίστοιχα, και εκφύλιση των νησίδων κυττάρων στους πιθήκους), και τα μάτια (θολερότητες στην πρόσθια γραμμή ραφής του φακού) στους ποντικούς μόνο. Μικρές μεταβολές των νεφρών διαπιστώθηκαν στον αρουραίο (παρόξυνση της σχετιζόμενης με την ηλικία λιποφουσκίνης στο σωληναριακό επιθήλιο, αυξήσεις υδρονέφρωσης) και στον ποντικό (παρόξυνση γενικών βλαβών). Δεν υπήρξε κάποια ένδειξη νεφρικής τοξικότητας στους πιθήκους ή στα χοιρίδια.

Το everolimus φάνηκε ότι επιδεινώνει αυτόματα τις προϋπάρχουσες νόσους (χρόνια μυοκαρδίτιδα στους αρουραίους, λοίμωξη από ιό coxsackie του πλάσματος και της καρδιάς σε πιθήκους, παρασίτωση από coccidia του γαστρεντερικού σωλήνα στα χοιρίδια, δερματικές βλάβες στους ποντικούς και τους πιθήκους). Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν γενικά σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης μέσα στο εύρος της θεραπευτικής έκθεσης ή ανώτερα, με εξαίρεση τα ευρήματα στους αρουραίους, τα οποία παρουσιάστηκαν κάτω από τη θεραπευτική έκθεση λόγω υψηλής ιστικής κατανομής.

Σε μία μελέτη ανδρικής γονιμότητας στους αρουραίους, η μορφολογία των όρχεων επηρεάστηκε από τα 0,5 mg/kg και άνω και η κινητικότητα του σπέρματος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα μειώθηκαν στα 5 mg/kg, τα οποία βρίσκονται μέσα στο εύρος της θεραπευτικής έκθεσης και που προκάλεσαν μείωση στην ανδρική γονιμότητα. Υπήρχαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα η γυναικεία γονιμότητα δεν επηρεάστηκε. Ωστόσο, σε θηλυκούς αρουραίους οι από του στόματος δόσεις everolimus  $\geq 0,1$  mg/kg (περίπου 4% της AUC<sub>0-24h</sub> σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 10 mg ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα τις αυξήσεις στην απώλεια κατά το στάδιο της προεμφύτευσης.

Το everolimus διαπέρασε τον πλακούντα και ήταν τοξικό για το έμβryo. Στους αρουραίους, το everolimus προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα σε συστηματική έκθεση κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο. Αυτό εκδηλώθηκε ως θνησιμότητα και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος. Η επίπτωση σκελετικών αποκλίσεων και δυσπλασιών (π.χ. στερνική σχισμή) αυξήθηκε στα 0,3 και 0,9 mg/kg. Στα κουνέλια, η εμβρυοτοξικότητα ήταν εμφανής στην αύξηση των όψιμων απορροφήσεων.

Σε μελέτες τοξικότητας σε εφήβους αρουραίους, η συστηματική τοξικότητα συμπεριελάμβανε μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους και της κατανάλωσης τροφής, καθώς και καθυστερημένη επίτευξη ορισμένων ορόσημων ανάπτυξης, με μερική ή πλήρη ανάρρωση μετά από τη διακοπή της χορήγησης της δόσης. Με την πιθανή εξαίρεση του ειδικού για τον αρουραίο ευρήματος φακού (όπου νεαρά ζώα φάνηκε να είναι πιο δεκτικά), φαίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ευαισθησία εφήβων ζώων στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις του everolimus σε σχέση με ενήλικα ζώα. Μελέτη τοξικότητας με εφήβους πιθήκους δεν έδειξε σχετική τοξικότητα.

Μελέτες γονιδοτοξικότητας που καλύπτουν τα σχετικά καταληκτικά σημεία γονιδοτοξικότητας δεν παρουσίασαν ενδείξεις κλαστογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης. Η χορήγηση everolimus για έως και 2 χρόνια δεν έδειξε κάποια ογκογόνο δράση στους ποντικούς και τους αρουραίους ως και στις υψηλότερες δόσεις που αντιστοιχούν σε 4,3 και 0,2 φορές την εκτιμώμενη κλινική έκθεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321)  
Μαγνήσιο στεατικό  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Υπρομελλόζη  
Κροσποβιδόνη τύπου Α  
Μαννιτόλη  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία

2 χρόνια.

Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία

3 χρόνια.

Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία

3 χρόνια.

Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία

3 χρόνια.

Η σταθερότητα του έτοιμου προς χρήση εναιωρήματος έχει αποδειχθεί για 30 λεπτά όταν χρησιμοποιείται μια σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή 60 λεπτά όταν χρησιμοποιείται ένα μικρό ποτήρι. Το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν εντός 30 λεπτών από την παρασκευή του όταν χρησιμοποιείται σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή 60 λεπτών όταν χρησιμοποιείται μικρό ποτήρι το εναιώρημα δεν χορηγηθεί, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί και ένα νέο εναιώρημα να παρασκευαστεί.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξη του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.



## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάρτηρη κυψέλη ανά μονάδα δόσης από Αλουμίνιο/πολυαμίδη/αλουμίνιο/PVC που περιέχει 10 x 1 διασπειρόμενα δισκία.

### Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 διασπειρόμενα δισκία.

### Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 100 x 1 διασπειρόμενα δισκία.

### Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 ή 100 x 1 διασπειρόμενα δισκία.

### Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 ή 100 x 1 διασπειρόμενα δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Οδηγίες χρήσης και χειρισμός

#### Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα

Η συνταγογραφούμενη δόση διασπειρόμενων δισκίων\_Votubia θα πρέπει να τοποθετηθεί σε μια σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα των 10 ml με διαβαθμίσεις του 1 ml. Δεν πρέπει να υπερβαίνονται τα 10 mg διασπειρόμενων δισκίων συνολικά, ανά σύριγγα χρησιμοποιώντας το μέγιστο 5 διασπειρόμενα δισκία. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση ή μεγαλύτερος αριθμός δισκίων, θα πρέπει να ετοιμασθεί μια επιπρόσθετη σύριγγα. Τα διασπειρόμενα δισκία δεν πρέπει να τεμαχίζονται ή να θρυμματίζονται. Πρέπει να ανασυρθούν περίπου 5 ml νερού και 4 ml αέρα στην σύριγγα. Η γεμισμένη σύριγγα πρέπει να τοποθετηθεί σε ένα δοχείο (με το άκρο προς τα πάνω) για 3 λεπτά, μέχρι τα διασπειρόμενα δισκία να μετατραπούν σε εναιώρημα. Η σύριγγα πρέπει να αναποδογυριστεί ελαφρά 5 φορές αμέσως πριν την χορήγηση. Μετά την χορήγηση του εναιωρήματος που ετοιμάσθηκε, πρέπει να ανασυρθούν 5 ml νερού και 4 ml αέρα στην ίδια σύριγγα, και να ανακινηθεί το περιεχόμενο έτσι ώστε να διαλυθούν τυχόν υπολείμματα. Πρέπει να χορηγηθεί το συνολικό περιεχόμενο της σύριγγας.

#### Χρησιμοποιώντας ένα μικρό ποτήρι

Η συνταγογραφούμενη δόση διασπειρόμενων δισκίων\_Votubia πρέπει να τοποθετηθεί σε ένα μικρό ποτήρι ( μέγιστο μέγεθος 100 ml) που περιέχει 25 ml νερού. Δεν πρέπει να υπερβαίνονται τα 10 mg διασπειρόμενων δισκίων συνολικά, ανά ποτήρι χρησιμοποιώντας το μέγιστο 5 διασπειρόμενα δισκία. Εάν απαιτείται μεγαλύτερη δόση ή μεγαλύτερος αριθμός δισκίων, θα πρέπει να ετοιμασθεί ένα επιπρόσθετο ποτήρι. Τα διασπειρόμενα δισκία δεν πρέπει να τεμαχίζονται ή να θρυμματίζονται. Επιτρέψτε τρία λεπτά στο εναιώρημα να δημιουργηθεί. Τα περιεχόμενα πρέπει να ανακινηθούν ελαφρά με ένα κουτάλι και έπειτα να χορηγηθούν αμέσως. Μετά την χορήγηση του εναιωρήματος που ετοιμάσθηκε, πρέπει να προστεθούν 25 ml νερού και να ανακινηθούν με το ίδιο κουτάλι έτσι ώστε τυχόν σωματίδια να δημιουργήσουν και πάλι εναιώρημα. Πρέπει να χορηγηθεί το συνολικό περιεχόμενο του ποτηριού.

Πλήρεις και εικονογραφημένες οδηγίες χρήσης περιλαμβάνονται στο τέλος του εσώκλειστου φύλλου οδηγιών στις «Οδηγίες για την χρήση».

### Σημαντική πληροφορία για τους φροντιστές

Ο βαθμός της απορρόφησης του everolimus μέσω της τοπικής επαφής δεν είναι γνωστός. Για το λόγο αυτό, συμβουλευούνται οι φροντιστές να αποφεύγουν την επαφή με το εναιώρημα. Τα χέρια πρέπει να πλένονται ενδελεχώς πριν και μετά την ετοιμασία του εναιωρήματος.

### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία

EU/1/11/710/016

### Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία

EU/1/11/710/009-011

### Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία

EU/1/11/710/012-013

### Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία

EU/1/11/710/014-015

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουλίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη  
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 2,5 mg δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκίο

10 x 1 δισκία  
30 x 1 δισκία  
100 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα



**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Votubia 2,5 mg δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 2,5 mg δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 5 mg δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκίο

30 x 1 δισκία  
100 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Votubia 5 mg δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 5 mg δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 10 mg δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Δισκίο

10 x 1 δισκία  
30 x 1 δισκία  
100 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Votubia 10 mg δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 10 mg δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 1 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπειρόμενο δισκίο

30 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Τα δισκία πρέπει να διαλύονται σε νερό πριν την χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/710/016                      30 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ BRAILLE**

Novotubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή [διασπ. δισκία], εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 2 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπειρόμενο δισκίο

10 x 1 διασπειρόμενα δισκία  
30 x 1 διασπειρόμενα δισκία  
100 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Τα δισκία πρέπει να διαλύονται σε νερό πριν την χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/710/009	10 x 1 διασπειρόμενα δισκία
EU/1/11/710/010	30 x 1 διασπειρόμενα δισκία
EU/1/11/710/011	100 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ BRAILLE**

Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή [διασπ. δισκία], εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 3 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπειρόμενο δισκίο

30 x 1 διασπειρόμενα δισκία  
100 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Τα δισκία πρέπει να διαλύονται σε νερό πριν την χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/710/012	30 x 1 διασπειρόμενα δισκία
EU/1/11/710/013	100 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ BRAILLE**

Novotbia 3 mg διασπειρόμενα δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή [διασπ. δισκία], εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διασπειρόμενο δισκίο

30 x 1 διασπειρόμενα δισκία  
100 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Τα δισκία πρέπει να διαλύονται σε νερό πριν την χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/710/014	30 x 1 διασπειρόμενα δισκία
EU/1/11/710/015	100 x 1 διασπειρόμενα δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ BRAILLE**

Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία, αποδεκτή συντομογραφημένη μορφή [διασπ. δισκία], εάν απαιτείται για τεχνικούς λόγους

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία  
everolimus

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

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

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το **Votubia** και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το **Votubia**
3. Πώς να πάρετε το **Votubia**
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το **Votubia**
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το **Votubia** και ποια είναι η χρήση του

Το **Votubia** είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη ορισμένων κυττάρων στον οργανισμό. Περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται everolimus, η οποία μπορεί να μειώσει το μέγεθος των όγκων των νεφρών που ονομάζονται νεφρικά αγγειομυολιπόματα και των εγκεφαλικών όγκων που ονομάζονται υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα (SEGA). Οι όγκοι αυτοί προκαλούνται από μια γενετική διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC).

Τα **Votubia** δισκία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του:

- TSC με νεφρικό αγγειομυολίωμα σε ενήλικες για τους οποίους δε απαιτείται άμεση χειρουργική επέμβαση.
- SEGA που σχετίζεται με TSC σε ενήλικες και παιδιά για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η χειρουργική επέμβαση.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το **Votubia**

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για TSC με νεφρικό αγγειομυολίωμα, το **Votubia** θα συνταγογραφηθεί μόνο για εσάς από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με TSC.

Εάν εσείς λαμβάνετε θεραπεία για SEGA που σχετίζεται με TSC, το **Votubia** θα συνταγογραφηθεί από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με SEGA και πρόσβαση σε εξετάσεις αίματος που θα μετρούν πόσο **Votubia** βρίσκεται στο αίμα σας.

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Εάν έχετε απορίες σχετικά με το **Votubia** ή τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **Μην πάρετε το Votubia**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο everolimus, σε σχετικές ουσίες, όπως το sirolimus ή το temsirolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν είχατε αλλεργικές αντιδράσεις στο παρελθόν, παρακαλώ, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

### **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Votubia:**

- εάν έχετε τυχόν προβλήματα με το ήπαρ σας ή εάν είχατε ποτέ κάποια νόσο που μπορεί να επηρέασε το ήπαρ σας. Εάν αυτή είναι η περίπτωση, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να χορηγήσει διαφορετική δόση του Votubia ή να διακόψετε τη θεραπεία για μικρό χρονικό διάστημα ή οριστικά.
- εάν έχετε διαβήτη (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας). Το Votubia μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να επιδεινώσει το σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ανάγκη για ινσουλίνη και/ή από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε υπερβολική δίψα ή αύξηση της συχνότητας ούρησης.
- εάν χρειάζεται να λάβετε κάποιο εμβόλιο ενώ παίρνετε Votubia, καθώς ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Για παιδιά με SEGA, είναι σημαντικό να συζητήσετε με το γιατρό σχετικά με το παιδικό πρόγραμμα εμβολιασμού πριν τη θεραπεία με Votubia.
- εάν έχετε υψηλή χοληστερόλη. Το Votubia μπορεί να αυξήσει τη χοληστερόλη και/ή άλλα λιπίδια του αίματος.
- εάν είχατε πρόσφατα μια μεγάλη εγχείρηση, ή όταν ακόμη έχετε μια μη επουλωμένη πληγή μετά από εγχείρηση. Το Votubia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων επούλωσης πληγών.
- εάν έχετε κάποια λοίμωξη. Μπορεί να είναι αναγκαίο να θεραπευθεί η λοίμωξη πριν αρχίσετε τη χρήση του Votubia.
- εάν είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β, γιατί αυτή μπορεί να εμφανισθεί ξανά κατά τη θεραπεία με το Votubia (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Το Votubia μπορεί επίσης να:

- προκαλέσει πληγές στο στόμα (στοματικά έλκη).
- εξασθενήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Επομένως, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο να παρουσιάσετε κάποια λοίμωξη ενώ παίρνετε Votubia. Εάν έχετε πυρετό ή άλλα σημεία λοίμωξης, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να έχουν θανατηφόρες συνέπειες σε ενήλικους και παιδιά.
- επηρεάσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Επομένως, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία ενώ παίρνετε Votubia.
- προκαλέσει δύσπνοια, βήχα και πυρετό (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μέσω αυτών των εξετάσεων, ελέγχεται η ποσότητα των αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) στον οργανισμό σας προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το Votubia έχει κάποια ανεπιθύμητη επίδραση σε αυτά τα κύτταρα. Εξετάσεις αίματος θα διεξαχθούν ακόμη για να ελεγχθεί η νεφρική σας λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης, αζώτου ουρίας αίματος ή πρωτεΐνης ούρων), η ηπατική σας λειτουργία (επίπεδο τρανσαμινασών) και τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα σας. Αυτό γίνεται διότι και αυτά μπορούν να επηρεαστούν από το Votubia.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Votubia για την αντιμετώπιση SEGA που σχετίζεται με TSC, τακτικές εξετάσεις αίματος είναι επίσης απαραίτητες για να μετρηθεί πόσο Votubia βρίσκεται στο αίμα σας εφόσον αυτό θα βοηθήσει το γιατρό σας να αποφασίσει πόσο Votubia χρειάζεται να πάρετε.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το Votubia μπορεί να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους με SEGA που σχετίζεται με TSC.

Το Votubia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους με TSC που έχουν νεφρικό αγγειομυολίπωμα χωρίς SEGA, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

## **Άλλα φάρμακα και Votubia**

Το Votubia μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα συγχρόνως με το Votubia, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Votubia ή των άλλων φαρμάκων.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παρουσίασης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Votubia:

- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων.
- ριτοναβίρη και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.
- βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών καταστάσεων ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού.
- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να αποτραπεί η απόρριψη μοσχευμάτων οργάνων από τον οργανισμό.
- ιματινίμη, που χρησιμοποιείται για την αναστολή της άυξης των ανώμαλων κυττάρων.
- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ) (όπως η ραμιπρίλη) που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής πίεσης ή άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Τα ακόλουθα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Votubia:

- ριφαμπικίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB).
- εφαιβιρένζη ή νεβιραπίνη, και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.
- υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum* ή *St. John's wort*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων.
- δεξαμεθαζόνη, ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ευρέος φάσματος καταστάσεων συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών ή ανοσολογικών προβλημάτων.
- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη και λοιπά αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών.

Πρέπει να αποφεύγετε όλα τα φάρμακα που αναφέρονται πιο πάνω για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Votubia. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει σε διαφορετικό φάρμακο, ή να σας αλλάξει τη δόση του Votubia.

Εάν παίρνετε ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, η αλλαγή της δόσης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (αύξηση ή μείωση) μπορεί να καταστήσει απαραίτητη την αλλαγή στη δόση του Votubia. Αυτό θα το αποφασίσει ο γιατρός σας. Εάν η δόση του αντιεπιληπτικού σας φαρμάκου αλλάξει, παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας.

## **Το Votubia με τροφή και ποτό**

Αποφεύγετε το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε Votubia. Μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Votubia στο αίμα, πιθανόν σε επιβλαβές επίπεδο.



## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

### Κύηση

Το Votubia μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο παιδί και δεν συνιστάται κατά την κύηση. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Γυναίκες που μπορούν ενδεχομένως να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν ισχυρά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη θεραπεία και για 8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Εάν, παρόλα αυτά τα μέτρα, νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μείνει έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας **πριν** πάρετε και άλλο Votubia.

### Θηλασμός

Το Votubia μπορεί να βλάψει ένα παιδί που θηλάζει. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση Votubia. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

### Γονιμότητα

Το Votubia μπορεί να επηρεάσει την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θέλετε να κάνετε παιδιά.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν νιώθετε ασυνήθιστα κουρασμένος (η κόπωση είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια), προσέξτε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

### **Το Votubia περιέχει λακτόζη**

Το Votubia περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Votubia**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Το Votubia υπάρχει ως δισκία και ως διασπειρόμενα δισκία. Συνεπώς να παίρνετε ή μόνο τα δισκία ή μόνο τα διασπειρόμενα δισκία και ποτέ συνδυασμό και των δύο. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο Votubia να πάρετε**

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Votubia για την αντιμετώπιση TSC με νεφρικό αγγειομολίπωμα, η συνήθης δόσης είναι 10 mg, και πρέπει να λαμβάνεται *άπαξ* ημερησίως.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση με βάση τις ατομικές σας ανάγκες, για παράδειγμα εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με το ήπαρ σας ή αν λαμβάνετε ορισμένα άλλα φάρμακα εκτός από το Votubia.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία με Votubia για την αντιμετώπιση TSC που σχετίζεται με SEGA, ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση Votubia που χρειάζεται να πάρετε ανάλογα με

- την ηλικία σας
- το μέγεθος του σώματος σας
- την κατάσταση του ήπατος σας
- άλλα φάρμακα που παίρνετε.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Votubia θα κάνετε εξετάσεις αίματος. Αυτό χρειάζεται για να μετράται η ποσότητα του Votubia στο αίμα σας και να βρεθεί η καλύτερη ημερήσια δόση για εσάς.

Εάν παρουσιάστε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4) ενώ παίρνετε Votubia, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει την αγωγή σας, είτε για σύντομο χρονικό διάστημα, είτε οριστικά.

### **Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο**

- Να παίρνετε τα δισκία Votubia μία φορά ημερησίως.
- Να τα παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να τα παίρνετε με ή χωρίς τροφή, αλλά αυτό πρέπει να γίνεται κατά τον ίδιο τρόπο κάθε μέρα.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μην μασάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία. Εάν λαμβάνετε Votubia δισκία για την αντιμετώπιση TSC που σχετίζεται με SEGA και δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία, μπορείτε να τα ανακατέψετε σε ένα ποτήρι νερό:

- Τοποθετήστε τον απαιτούμενο αριθμό δισκίων σε ένα ποτήρι νερό (περίπου 30 ml).
- Ανακατέψτε απαλά το περιεχόμενο του ποτηριού μέχρι να διαλυθούν τα δισκία (περίπου 7 λεπτά) και έπειτα πιείτε αμέσως το περιεχόμενο.
- Ξαναγεμίστε το ποτήρι με την ίδια ποσότητα νερού (περίπου 30 ml), ανακατέψετε ελαφρά το υπόλειμμα και πιείτε ολόκληρη την ποσότητα, ώστε να βεβαιωθείτε ότι παίρνετε την πλήρη δόση του Votubia δισκία.
- Εάν χρειάζεται, πιείτε και άλλο νερό για να ξεπλύνετε τυχόν υπολείμματα στο στόμα σας.

### **Σημαντική πληροφορία για τους φροντιστές**

Οι φροντιστές υγείας προτρέπονται να αποφύγουν την επαφή με εναιώρημα δισκίων Votubia. Πλύνετε τα χέρια ενδελεχώς πριν και μετά την ετοιμασία του εναιωρήματος.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Votubia από την κανονική**

- Εάν λάβετε πολύ μεγάλη ποσότητα του Votubia, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα δισκία σας κατά λάθος, επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα θεραπεία.
- Πάρτε τη συσκευασία αυτή και το φύλλο οδηγιών, ώστε να γνωρίζει ο γιατρός τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Votubia**

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Votubia**

Μην σταματήσετε να παίρνετε τα Votubia δισκία εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ** να λαμβάνετε Votubia και ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, την γλώσσα ή το φάρυγγα
- έντονη φαγούρα στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Πυρετός, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα στην αναπνοή (σημεία φλεγμονής των πνευμόνων λόγω λοίμωξης, επίσης γνωστή και ως πνευμονία)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- Πρήξιμο, αίσθημα βάρους ή σφίξιμο, πόνος, περιορισμένη κινητικότητα σε μέρη του σώματος (αυτό μπορεί να συμβεί οπουδήποτε στο σώμα και είναι ένα πιθανό σημείο μη φυσιολογικής συγκέντρωσης υγρών σε μαλακό ιστό λόγω απόφραξης στο λεμφικό σύστημα, επίσης γνωστό και ως λεμφοίδημα)
- Εξάνθημα, φαγούρα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, επίσης γνωστές και ως υπερευαισθησία)
- Πυρετός, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα στην αναπνοή (σημεία φλεγμονής των πνευμόνων, γνωστή επίσης και ως πνευμονία)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

- Εξάνθημα ή μικρές φλύκταινες οι οποίες περιέχουν υγρό, εμφανιζόμενες σε περιοχές του δέρματος που παρουσιάζουν ερυθρότητα (σημεία μιας ιογενούς λοίμωξης η οποία πιθανό να είναι σοβαρή, επίσης γνωστή και ως έρπης ζωστήρας)
- Πυρετός, ρίγος, γρήγορη αναπνοή και γρήγορος καρδιακός παλμός, εξάνθημα, και πιθανή σύγχυση και αποπροσανατολισμός (σημεία σοβαρής λοίμωξης, γνωστή επίσης και ως σηψαιμία)

**Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να έχει πολύ σοβαρές συνέπειες για την υγεία σας.**

**Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Votubia είναι:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
- Πονόλαιμος και ρινική καταρροή (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Κεφαλαλγία, πίεση στα μάτια, την μύτη ή την περιοχή των μαγούλων (σημεία φλεγμονής των ιγμορείων και των ρωθώνων, γνωστή επίσης και ως παραρρινοκολπίτιδα)
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων (λίπος) στο αίμα (υπερχοληστερολαιμία)
- Μειωμένη όρεξη
- Κεφαλαλγία
- Βήχας
- Στοματικά έλκη
- Διάρροια
- Αδιαθεσία (έμετος)
- Ακμή
- Δερματικό εξάνθημα
- Αίσθημα κόπωσης

- Πυρετός
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια), ή ακανόνιστη έμμηνος ρύση
- Πονόλαιμος (φαρυγγίτιδα)
- Κεφαλαλγία, ζάλη, σημεία υψηλής πίεσης (υπέρταση)

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)**

- Λοίμωξη τους μέσου ωτός
- Οίδημα, αιμορραγία των ούλων (σημεία φλεγμονής των ούλων γνωστή επίσης και ως ουλίτιδα)
- Φλεγμονή του δέρματος (κυτταρίτιδα)
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων (λίπος) στο αίμα (υπερλιπιδαιμία, αυξημένα τριγλυκερίδια)
- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφοραιμία)
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Κόπωση, δύσπνοια, ζάλη, χλωμό δέρμα (σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων, γνωστό επίσης και ως αναιμία)
- Πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (σημεία χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων, γνωστό επίσης και ως λευκοπενία, λεμφοπενία, ουδετεροπενία)
- Ξαφνική αιμορραγία ή μώλωπες (σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, γνωστό επίσης και ως θρομβοπενία).
- Στοματικό άλγος
- Αιμορραγία της μύτης (επίσταξη)
- Διαταραχές του στομάχου όπως τάση προς έμετο (ναυτία)
- Κοιλιακό άλγος
- Σοβαρός πόνος στον κατώτερο κοιλιακό και πυελικό χώρο ο οποίος μπορεί να είναι οξύς, με ανωμαλίες της εμμήνου ρύσης (κύστες στις ωοθήκες)
- Αυξημένα αέρια στα έντερα (μετεωρισμός)
- Δυσκοιλιότητα
- Κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, πρήξιμο και διόγκωση της κοιλιακής χώρας (σημεία φλεγμονής του βλεννογόνου του στομάχου, γνωστή επίσης και ως ιογενής γαστρεντερίτιδα)
- Ξηροδερμία, φαγούρα (κνησμός)
- Μια κατάσταση δερματικής φλεγμονής, όπου το δέρμα χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, φαγούρα και φολιδωτές οζώδεις κύστες που σκληραίνουν
- Απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- Πρωτεΐνη στα ούρα
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως βαριά έμμηνος ρύση (μηνορραγία) ή κοιλιακή αιμορραγία
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Ευερεθιστότητα
- Επιθετικότητα
- Υψηλά επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται γαλακτική αφυδρογονάση αίματος η οποία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την υγεία ορισμένων οργάνων
- Υψηλά επίπεδα μιας ορμόνης η οποία προκαλεί την ωορρηξία (αυξημένη ωχρινοτρόπος ορμόνη στο αίμα)
- Απώλεια σωματικού βάρους

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)**

- Μυϊκοί σπασμοί, πυρετός, καστανοκόκκινο χρώμα ούρων που ενδέχεται να είναι συμπτώματα μίας μυϊκής διαταραχής (ραβδομυόλυση)
- Βήχας με φλέγμα, πόνος στο θώρακα, πυρετός (σημεία φλεγμονής των αεραγωγών, γνωστή επίσης και ως ιογενής βρογχίτιδα)
- Διαταραχή αισθήματος γεύσης (δυσγευσία)
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως καθυστερημένη έμμηνος ρύση
- Υψηλότερα επίπεδα θηλυκής αναπαραγωγικής ορμόνης (θυλακιοτρόπος ορμόνη του αίματος αυξημένη)

**Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές ενημερώστε το γιατρό και/ή το φαρμακοποιό σας. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και γενικά θα εξαφανισθούν εάν η θεραπεία σας διακοπεί για λίγες ημέρες.**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν everolimus για την αντιμετώπιση καταστάσεων, εκτός του TSC:

- Νεφρικές διαταραχές: η μεταβολή της συχνότητας της ούρησης ή η απουσία ούρησης ενδέχεται να είναι συμπτώματα νεφρικής δυσλειτουργίας και έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν everolimus. Αλλά συμπτώματα μπορεί να αποτελούν διαταραχές στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της κρεατινίνης).
- Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας όπως λαχάνιασμα, αναπνευστική δυσχέρεια όταν ξαπλώνετε, δύσπνοια στα κάτω άκρα ή τις κνήμες.
- Αποκλεισμός ή απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου (φλέβα) στα κάτω άκρα (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα και/ή άλγος σε ένα από τα κάτω άκρα σας, συνήθως στις γαστροκνημίες, ερυθρότητα ή αίσθημα ζεστού δέρματος στην προσβεβλημένη περιοχή.
- Προβλήματα στην επούλωση πληγών.
- Υψηλό επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία).

Έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε μερικούς ασθενείς που έπαιρναν everolimus. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το everolimus. Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν πυρετό, δερματικό εξάνθημα, πόνο στις αρθρώσεις και φλεγμονή. Άλλα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν κόπωση, απώλεια όρεξης, ναυτία, ίκτερο (κιτρίνισμα της επιδερμίδας), και πόνο στον άνω δεξιά κοιλιακό χώρο. Ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή σκουρόχρωμα ούρα μπορεί επίσης να είναι συμπτώματα ηπατίτιδας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Votubia**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
- Ανοίξτε την κυψέλη αμέσως πριν την χρήση των δισκίων Votubia.
- Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν κάποια συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχουν τα δισκία Votubia

- Η δραστική ουσία του Votubia είναι το everolimus.  
Κάθε Votubia 2,5 mg δισκίο περιέχει 2,5 mg everolimus.  
Κάθε Votubia 5 mg δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.  
Κάθε Votubia 10 mg δισκίο περιέχει 10 mg everolimus.
- Τα άλλα συστατικά είναι βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321), στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α και άνυδρη λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 «Το Votubia περιέχει λακτόζη»).

### Εμφάνιση των δισκίων Votubia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Votubia 2,5 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία. Φέρουν χαραγμένο το «LCL» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα δισκία Votubia 5 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία. Φέρουν χαραγμένο το «5» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα δισκία Votubia 10 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία. Φέρουν χαραγμένο το «UHE» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα δισκία Votubia 2,5 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 100 x 1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες ανά μονάδα δόσης με 10 x 1 δισκία η κάθε μια.

Τα δισκία Votubia 5 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 ή 100 x 1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες ανά μονάδα δόσης με 10 x 1 δισκία η κάθε μια.

Τα δισκία Votubia 10 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 100 x 1 δισκία σε διάτρητες κυψέλες ανά μονάδα δόσης με 10 x 1 δισκία η κάθε μια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες στη χώρα σας.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη  
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Votubia 1 mg διασπειρόμενα δισκία**

**Votubia 2 mg διασπειρόμενα δισκία**

**Votubia 3 mg διασπειρόμενα δισκία**

**Votubia 5 mg διασπειρόμενα δισκία**

everolimus

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το **Votubia** και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το **Votubia**
3. Πώς να πάρετε το **Votubia**
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το **Votubia**
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το **Votubia** και ποια είναι η χρήση του**

Το **Votubia** διασπειρόμενα δισκία περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται everolimus. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω και ενηλίκων μερικής εκδήλωσης κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση (επιληψία) που σχετίζονται με μία γενετική διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο οζώδους σκλήρυνσης (TSC) και δεν ελέγχονται με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Κρίσεις μερικής εκδήλωσης επηρεάζουν αρχικά μια πλευρά του εγκεφάλου αλλά μπορούν να εξαπλωθούν και να επεκταθούν σε μεγαλύτερες περιοχές και στις δύο πλευρές του εγκεφάλου (γνωστό ως “δευτερογενής γενίκευση”). Το **Votubia** διασπειρόμενα δισκία χορηγείται παράλληλα με άλλα φάρμακα για επιληψία.

Το **Votubia** είναι επίσης ένα αντικαρκινικό φάρμακο που μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη ορισμένων κυττάρων στον οργανισμό. Μπορεί να μειώσει το μέγεθος των εγκεφαλικών όγκων που ονομάζονται υποεπενδυματικά γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα (SEGA) οι οποίοι επιπλέον προκαλούνται από το TSC.

Τα διασπειρόμενα δισκία **Votubia** χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του SEGA που σχετίζονται με TSC σε ενήλικες και παιδιά για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η χειρουργική επέμβαση.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το **Votubia****

Το **Votubia** θα συνταγογραφηθεί από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με SEGA ή με κρίσεις και πρόσβαση σε εξετάσεις αίματος που θα μετρούν πόσο **Votubia** βρίσκεται στο αίμα σας.

Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Εάν έχετε απορίες σχετικά με το **Votubia** ή τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **Μην πάρετε το Votubia**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο everolimus, σε σχετικές ουσίες, όπως το sirolimus ή το temsirolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν είχατε αλλεργικές αντιδράσεις στο παρελθόν, παρακαλώ, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

### **Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Votubia:**

- εάν έχετε τυχόν προβλήματα με το ήπαρ σας ή εάν είχατε ποτέ κάποια νόσο που μπορεί να επηρέασε το ήπαρ σας. Εάν αυτή είναι η περίπτωση, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να χορηγήσει διαφορετική δόση του Votubia ή να διακόψετε τη θεραπεία για μικρό χρονικό διάστημα ή οριστικά.
- εάν έχετε διαβήτη (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας). Το Votubia μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να επιδεινώσει το σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ανάγκη για ινσουλίνη και/ή από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε υπερβολική δίψα ή αύξηση της συχνότητας ούρησης.
- εάν χρειάζεται να λάβετε κάποιο εμβόλιο ενώ παίρνετε Votubia, καθώς ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Για παιδιά με SEGA ή κρίσεις, είναι σημαντικό να συζητήσετε με το γιατρό σχετικά με το παιδικό πρόγραμμα εμβολιασμού πριν τη θεραπεία με Votubia.
- εάν έχετε υψηλή χοληστερόλη. Το Votubia μπορεί να αυξήσει τη χοληστερόλη και/ή άλλα λιπίδια του αίματος.
- εάν είχατε πρόσφατα μια μεγάλη εγχείρηση, ή όταν ακόμη έχετε μια μη επουλωμένη πληγή μετά από εγχείρηση. Το Votubia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων επούλωσης πληγών.
- εάν έχετε κάποια λοίμωξη. Μπορεί να είναι αναγκαίο να θεραπευθεί η λοίμωξη πριν αρχίσετε τη χρήση του Votubia.
- εάν είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β, γιατί αυτή μπορεί να εμφανισθεί ξανά κατά τη θεραπεία με το Votubia (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Το Votubia μπορεί επίσης να:

- προκαλέσει πληγές στο στόμα (στοματικά έλκη).
- εξασθενήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Επομένως, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο να παρουσιάσετε κάποια λοίμωξη ενώ παίρνετε Votubia. Εάν έχετε πυρετό ή άλλα σημεία λοίμωξης, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να έχουν θανατηφόρες συνέπειες σε ενήλικους και παιδιά.
- επηρεάσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Επομένως, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία ενώ παίρνετε Votubia.
- προκαλέσει δύσπνοια, βήχα και πυρετό (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.**

Θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος πριν και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μέσω αυτών των εξετάσεων, ελέγχεται η ποσότητα των αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) στον οργανισμό σας προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το Votubia έχει κάποια ανεπιθύμητη επίδραση σε αυτά τα κύτταρα. Εξετάσεις αίματος θα διεξαχθούν ακόμη για να ελεγχθεί η νεφρική σας λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης, αζώτου ουρίας αίματος ή πρωτεΐνης ούρων), η ηπατική σας λειτουργία (επίπεδο τρανσαμινασών) και τα επίπεδα σακχάρου και λιπιδίων στο αίμα σας. Αυτό γίνεται διότι και αυτά μπορούν να επηρεαστούν από το Votubia.

Τακτικές εξετάσεις αίματος είναι επίσης απαραίτητες για να μετρηθεί πόσο Votubia βρίσκεται στο αίμα σας εφόσον αυτό θα βοηθήσει το γιατρό σας να αποφασίσει πόσο Votubia χρειάζεται να πάρετε.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το Votubia μπορεί να χρησιμοποιείται σε παιδιά και έφηβους με SEGA που σχετίζεται με TSC.

Το Votubia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με TSC και κρίσεις.

### **Άλλα φάρμακα και Votubia**

Το Votubia μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα συγχρόνως με το Votubia, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Votubia ή των άλλων φαρμάκων.

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παρουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών με το Votubia:

- κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων.
- ριτοναβίρη και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.
- βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία καρδιακών καταστάσεων ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- δρονεδαρόνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού.
- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να αποτραπεί η απόρριψη μοσχευμάτων οργάνων από τον οργανισμό.
- ιματινίμη, που χρησιμοποιείται για την αναστολή της άυξης των ανώμαλων κυττάρων.
- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (όπως η ραμιπρίλη) που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της υψηλής πίεσης ή άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Τα ακόλουθα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Votubia:

- ριφαμπικίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB).
- εφαιβιρένζη ή νεβιραπίνη, και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.
- υπερικόν το διάτρητον (*Hypericum perforatum* ή *St. John's wort*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων.
- δεξαμεθαζόνη/ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ευρέος φάσματος καταστάσεων συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών ή ανοσολογικών προβλημάτων.
- φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη και λοιπά αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών.

Πρέπει να αποφεύγετε όλα τα φάρμακα που αναφέρονται πιο πάνω για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Votubia. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει σε διαφορετικό φάρμακο, ή να σας αλλάξει τη δόση του Votubia.

Εάν παίρνετε ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο, η αλλαγή της δόσης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (αύξηση ή μείωση) μπορεί να καταστήσει απαραίτητη την αλλαγή στη δόση του Votubia. Αυτό θα το αποφασίσει ο γιατρός σας. Εάν η δόση του αντιεπιληπτικού σας φαρμάκου αλλάξει, παρακαλώ ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ακολουθείτε μια συγκεκριμένη δίαιτα για μείωση της συχνότητας των κρίσεών σας, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον ιατρό σας προτού πάρετε Votubia.

### **Το Votubia με τροφή και ποτό**

Αποφεύγετε το γκρέιπφρουτ και τον χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε Votubia. Μπορεί να αυξήσει την ποσότητα του Votubia στο αίμα, πιθανόν σε επιβλαβές επίπεδο.

## **Κύηση θηλασμός και γονιμότητα**

### Κύηση

Το Votubia μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο παιδί και δεν συνιστάται κατά την κύηση. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Γυναίκες που μπορούν ενδεχομένως να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν ισχυρά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη θεραπεία και για 8 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Εάν, παρόλα αυτά τα μέτρα, νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μείνει έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας **πριν** πάρετε και άλλο Votubia.

### Θηλασμός

Το Votubia μπορεί να βλάψει ένα παιδί που θηλάζει. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση Votubia. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

### Γονιμότητα

Το Votubia μπορεί να επηρεάσει την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θέλετε να κάνετε παιδιά.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν νιώθετε ασυνήθιστα κουρασμένος (η κόπωση είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια), προσέξτε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

### **Το Votubia περιέχει λακτόζη**

Το Votubia περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Votubia**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Το Votubia υπάρχει ως δισκία και ως διασπειρόμενα δισκία. Συνεπώς να παίρνετε ή μόνο τα δισκία ή μόνο τα διασπειρόμενα δισκία και ποτέ συνδυασμό και των δύο. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο Votubia να πάρετε**

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση Votubia που χρειάζεται να πάρετε ανάλογα με

- την ηλικία σας
- το μέγεθος του σώματος σας
- την κατάσταση του ήπατος σας
- άλλα φάρμακα που παίρνετε.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Votubia θα κάνετε εξετάσεις αίματος. Αυτό χρειάζεται για να μετράται η ποσότητα του Votubia στο αίμα σας και να βρεθεί η καλύτερη ημερήσια δόση για εσάς.

Εάν παρουσιάστε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4) ενώ παίρνετε Votubia, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει την αγωγή σας, είτε για σύντομο χρονικό διάστημα, είτε οριστικά.

### **Πώς να πάρετε αυτό το φάρμακο**

- Να παίρνετε τα διασπειρόμενα δισκία Votubia μία φορά ημερησίως.
- Να τα παίρνετε την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να τα παίρνετε με ή χωρίς τροφή, αλλά αυτό πρέπει να γίνεται κατά τον ίδιο τρόπο κάθε μέρα.

### **Λαμβάνετε τα διασπειρόμενα δισκία Votubia σαν πόσιμο εναιώρημα μόνο**

Μην μασάτε ή θρυμματίζετε τα διασπειρόμενα δισκία. Μην τα καταπίνετε ολόκληρα. Πρέπει να αναμιγνύετε τα διασπειρόμενα δισκία με νερό ώστε να δημιουργηθεί ένα νεφελώδες υγρό (γνωστό σαν πόσιμο εναιώρημα).

### **Πώς να ετοιμάσετε και να πάρετε το πόσιμο εναιώρημα**

Ετοιμάστε το πόσιμο εναιώρημα αναμιγνύοντας τα διασπειρόμενα δισκία με νερό με την χρήσης μιας σύριγγας για πόσιμο εναιώρημα ή με ένα μικρό ποτήρι. Πρέπει να πιείτε το εναιώρημα αμέσως αφού ετοιμαστεί. Εάν δεν το πιείτε εντός 30 λεπτών εάν έχει χρησιμοποιηθεί σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή εντός 60 λεπτών εάν έχει χρησιμοποιηθεί ένα μικρό ποτήρι, απορρίψτε το και παρασκευάστε ένα νέο εναιώρημα. Παρακαλείστε να διαβάσετε τις λεπτομερείς οδηγίες στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών για να δείτε πώς να το κάνετε. Εάν δεν είστε βέβαιοι, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Σημαντική πληροφορία για τους φροντιστές**

Οι φροντιστές υγείας προτρέπονται να αποφύγουν την επαφή με εναιώρημα διασπειρόμενων δισκίων Votubia. Πλύνετε τα χέρια ενδελεχώς πριν και μετά την ετοιμασία του εναιωρήματος.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Votubia από την κανονική**

- Εάν λάβετε πολύ μεγάλη ποσότητα του Votubia, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα δισκία σας κατά λάθος, επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα θεραπεία.
- Πάρτε τη συσκευασία αυτή και το φύλλο οδηγιών, ώστε να γνωρίζει ο γιατρός τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Votubia**

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα διασπειρόμενα δισκία που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Votubia**

Μην σταματήσετε να παίρνετε τα διασπειρόμενα δισκία Votubia εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ** να λαμβάνετε Votubia και ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, την γλώσσα ή το φάρυγγα
- έντονη φαγούρα στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- Πυρετός, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα στην αναπνοή (σημεία φλεγμονής των πνευμόνων λόγω λοίμωξης, επίσης γνωστή και ως πνευμονία)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)**

- Πρήξιμο, αίσθημα βάρους ή σφίξιμο, πόνος, περιορισμένη κινητικότητα σε μέρη του σώματος (αυτό μπορεί να συμβεί οπουδήποτε στο σώμα και είναι ένα πιθανό σημείο μη φυσιολογικής συγκέντρωσης υγρών σε μαλακό ιστό λόγω απόφραξης στο λεμφικό σύστημα, επίσης γνωστό και ως λεμφοίδημα)
- Εξάνθημα, φαγούρα, κνίδωση, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, ζάλη (σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, επίσης γνωστές και ως υπερευαισθησία)
- Πυρετός, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα στην αναπνοή (σημεία φλεγμονής των πνευμόνων, γνωστή επίσης και ως πνευμονία)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)**

- Εξάνθημα ή μικρές φλύκταινες οι οποίες περιέχουν υγρό, εμφανιζόμενες σε περιοχές του δέρματος που παρουσιάζουν ερυθρότητα (σημεία μιας ιογενούς λοίμωξης η οποία πιθανό να είναι σοβαρή, επίσης γνωστή και ως έρπης ζωστήρας)
- Πυρετός, ρίγος, γρήγορη αναπνοή και γρήγορος καρδιακός παλμός, εξάνθημα, και πιθανή σύγχυση και αποπροσανατολισμός (σημεία σοβαρής λοίμωξης, γνωστή επίσης και ως σηψαιμία)

**Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να έχει πολύ σοβαρές συνέπειες για την υγεία σας.**

**Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Votubia είναι:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού
- Πονόλαιμος και ρινική καταρροή (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Κεφαλαλγία, πίεση στα μάτια, την μύτη ή την περιοχή των μαγουλών (σημεία φλεγμονής των ιγμορείων και των ρωθώνων, γνωστή επίσης και ως παραρρινοκολπίτιδα)
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων (λίπος) στο αίμα (υπερχοληστερολαμία)
- Μειωμένη όρεξη
- Κεφαλαλγία
- Βήχας
- Στοματικά έλκη
- Διάρροια
- Αδιαθεσία (έμετος)
- Ακμή
- Δερματικό εξάνθημα
- Αίσθημα κόπωσης
- Πυρετός
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια), ή ακανόνιστη έμμηνη ρύση
- Πονόλαιμος (φαρυγγίτιδα)
- Κεφαλαλγία, ζάλη, σημεία υψηλής πίεσης (υπέρταση)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)**

- Λοίμωξη του μέσου ωτός
- Οίδημα, αιμορραγία των ούλων (σημεία φλεγμονής των ούλων γνωστή επίσης και ως ουλίτιδα)
- Φλεγμονή του δέρματος (κυτταρίτιδα)
- Υψηλά επίπεδα ενός λιπιδίου (λίπους) στο αίμα (υπερλιπιδαιμία, αυξημένα τριγλυκερίδια)
- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφοραιμία)
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Κόπωση, δύσπνοια, ζάλη, γλωμό δέρμα (σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων, γνωστό επίσης και ως αναιμία)
- Πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (σημεία χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων, γνωστό επίσης και ως λευκοπενία, λεμφοπενία, ουδετεροπενία)
- Ξαφνική αιμορραγία ή μώλωπες (σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, γνωστό επίσης και ως θρομβοπενία)
- Στοματικό άλγος
- Αιμορραγία της μύτης (επίσταξη)
- Διαταραχές του στομάχου όπως τάση προς έμετο (ναυτία)
- Κοιλιακό άλγος
- Σοβαρός πόνος στον κατώτερο κοιλιακό και πυελικό χώρο ο οποίος μπορεί να είναι οξύς, με ανωμαλίες της έμμηνου ρύσης (κύστες στις ωοθήκες)
- Αυξημένα αέρια στα έντερα (μετεωρισμός)
- Δυσκοιλιότητα
- Κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, πρήξιμο και διόγκωση της κοιλιακής χώρας (σημεία φλεγμονής του βλεννογόνου του στομάχου, γνωστή επίσης και ως ιογενής γαστρεντερίτιδα)
- Ξηροδερμία, φαγούρα (κνησμός)
- Μια κατάσταση δερματικής φλεγμονής, όπου το δέρμα χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, φαγούρα και φολιδωτές οζώδεις κύστες που σκληραίνουν
- Απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- Πρωτεΐνη στα ούρα
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως βαριά έμμηνος ρύση (μηνορραγία) ή κολπική αιμορραγία
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Ευερεθιστότητα
- Επιθετικότητα
- Υψηλά επίπεδα ενός ενζύμου που ονομάζεται γαλακτική αφυδρογονάση αίματος η οποία παρέχει πληροφορίες σχετικά με την υγεία ορισμένων οργάνων
- Υψηλά επίπεδα μιας ορμόνης η οποία προκαλεί την ωορρηξία (αυξημένη ωχρινοτρόπος ορμόνη στο αίμα)
- Απώλεια σωματικού βάρους

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)**

- Μυϊκοί σπασμοί, πυρετός, καστανοκόκκινο χρώμα ούρων που ενδέχεται να είναι συμπτώματα μίας μυϊκής διαταραχής (ραβδομυόλυση)
- Βήχας με φλέγμα, πόνος στο θώρακα, πυρετός (σημεία φλεγμονής των αεραγωγών, γνωστή επίσης και ως ιογενής βρογχίτιδα)
- Διαταραχή αισθήματος γεύσης (δυσγευσία)
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως καθυστερημένη έμμηνος ρύση
- Υψηλότερα επίπεδα θηλυκής αναπαραγωγικής ορμόνης (θυλακιοτρόπος ορμόνη του αίματος αυξημένη)

**Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές ενημερώστε το γιατρό και/ή το φαρμακοποιό σας. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και γενικά θα εξαφανισθούν εάν η θεραπεία σας διακοπεί για λίγες ημέρες.**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν everolimus για την αντιμετώπιση καταστάσεων, εκτός του TSC:

- Νεφρικές διαταραχές: η μεταβολή της συχνότητας της ούρησης ή η απουσία ούρησης ενδέχεται να είναι συμπτώματα νεφρικής δυσλειτουργίας και έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν everolimus. Αλλά συμπτώματα μπορεί να αποτελούν διαταραχές στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας (αύξηση της κρεατινίνης).
- Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας όπως λαχάνιασμα, αναπνευστική δυσχέρεια όταν ξαπλώνετε, διόγκωση στα κάτω άκρα ή τις κνήμες.
- Αποκλεισμός ή απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου (φλέβα) στα κάτω άκρα (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση). Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα και/ή άλγος σε ένα από τα κάτω άκρα σας, συνήθως στις γαστροκνημίες, ερυθρότητα ή αίσθημα ζεστού δέρματος στην προσβεβλημένη περιοχή.
- Προβλήματα στην επούλωση πληγών.
- Υψηλό επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία).

Έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε μερικούς ασθενείς που έπαιρναν everolimus. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα ηπατίτιδας Β κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το everolimus. Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν πυρετό, δερματικό εξάνθημα, πόνο στις αρθρώσεις και φλεγμονή. Άλλα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν κόπωση, απώλεια όρεξης, ναυτία, ίκτερο (κιτρίνισμα της επιδερμίδας), και πόνο στον άνω δεξιά κοιλιακό χώρο. Ανοιχτόχρωμα κόπρανα ή σκουρόχρωμα ούρα μπορεί επίσης να είναι συμπτώματα ηπατίτιδας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Votubia**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
- Ανοίξτε την κυψέλη αμέσως πριν την χρήση των διασπειρόμενων δισκίων Votubia.
- Η σταθερότητα του έτοιμου προς χρήση εναιωρήματος έχει αποδειχθεί για 60 λεπτά. Το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή του. Εάν δεν το χρησιμοποιήσετε εντός 60 λεπτών, απορρίψτε το και παρασκευάστε ένα νέο εναιώρημα.
- Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν κάποια συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.



## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχουν τα διασπειρόμενα δισκία Votubia

- Η δραστική ουσία του Votubia είναι το everolimus.  
Κάθε διασπειρόμενο δισκίο Votubia 1 mg περιέχει 1 mg everolimus.  
Κάθε διασπειρόμενο δισκίο Votubia 2 mg περιέχει 2 mg everolimus.  
Κάθε διασπειρόμενο δισκίο Votubia 3 mg περιέχει 3 mg everolimus.  
Κάθε διασπειρόμενο δισκίο Votubia 5 mg περιέχει 5 mg everolimus.
- Τα άλλα συστατικά είναι βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321), στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α, μαννιτόλη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική και άνυδρο κολλοειδές οξειδίου του πυριτίου (βλέπε παράγραφο 2 «Το Votubia περιέχει λακτόζη»).

### Εμφάνιση των διασπειρόμενων δισκίων Votubia και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 1 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία, με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή. Φέρουν χαραγμένο το «D1» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 2 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία, με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή. Φέρουν χαραγμένο το «D2» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 3 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία, με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή. Φέρουν χαραγμένο το «D3» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 5 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, στρογγυλά, επίπεδα δισκία, με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή. Φέρουν χαραγμένο το «D5» στη μία όψη και το «NVR» στην άλλη.

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 1 mg διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 διασπειρόμενα δισκία σε διάτρητες κυψέλες ανά μονάδα δόσης με 10 x 1 δισκία η κάθε μια.

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 2 mg διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 10 x 1, 30 x 1 ή 100 x 1 διασπειρόμενα δισκία σε διάτρητες κυψέλες ανά μονάδα δόσης με 10 x 1 δισκία η κάθε μια.

Τα διασπειρόμενα δισκία Votubia 3 mg και Votubia 5 mg διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 x 1 ή 100 x 1 διασπειρόμενα δισκία σε διάτρητες κυψέλες ανά μονάδα δόσης με 10 x 1 δισκία η κάθε μια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες στη χώρα σας.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Βαρκελώνη  
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ

Διαβάστε και ακολουθήστε αυτές τις οδηγίες προσεκτικά έτσι ώστε να γνωρίζετε πώς να ετοιμάσετε σωστά το φάρμακο. Αυτό θα έχει την μορφή ενός νεφελώδους υγρού (γνωστό ως πόσιμο εναιώρημα).

Χρησιμοποιήστε την σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή το μικρό ποτήρι για να ετοιμάσετε και να λάβετε το εναιώρημα Votubia μόνο – μην τα χρησιμοποιήσετε για οτιδήποτε άλλο.

### Σημαντικές πληροφορίες:

Λαμβάνετε τα διασπειρόμενα δισκία Votubia μόνο σαν εναιώρημα.

Αυτές οι οδηγίες αφορούν την λήψη μιας δόσης μεταξύ 1 mg και 10 mg.

- Η μέγιστη δόση που μπορείτε να πάρετε με την χρήση της σύριγγας ή του μικρού ποτηριού είναι 10 mg κάθε φορά, χρησιμοποιώντας το μέγιστο 5 διασπειρόμενα δισκία
- Εάν χρειάζεστε να πάρετε μεγαλύτερη δόση ή χρειάζεστε να χρησιμοποιήσετε περισσότερα από 5 διασπειρόμενα δισκία, μοιράστε την δόση και επαναλάβετε τα βήματα χρησιμοποιώντας την ίδια σύριγγα ή το ίδιο μικρό ποτήρι.
- Ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για το πώς να μοιράσετε την δόση εάν δεν είστε βέβαιος.

Οι φροντιστές υγείας προτρέπονται να αποφύγουν την επαφή με εναιώρημα διασπειρόμενων δισκίων Votubia. Κρατήστε το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

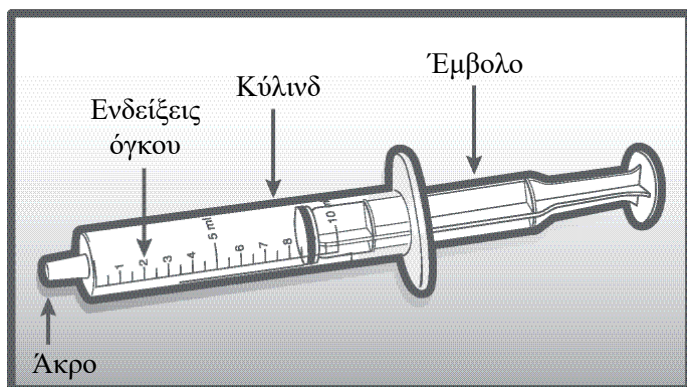
Χρησιμοποιήστε μόνο νερό (πόσιμο νερό ή μη ανθρακούχο εμφιαλωμένο νερό) για να ετοιμάσετε το πόσιμο εναιώρημα. Μην χρησιμοποιήσετε χυμό ή οποιαδήποτε άλλα υγρά.

Ο ασθενής πρέπει να πει το εναιώρημα αμέσως αφού ετοιμαστεί. Εάν ο ασθενής δεν το πει εντός 30 λεπτών εάν έχει χρησιμοποιηθεί σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα ή εντός 60 λεπτών εάν έχει χρησιμοποιηθεί μικρό ποτήρι, απορρίψτε το και παρασκευάστε ένα νέο εναιώρημα.

### Οδηγίες για τους φροντιστές για την προετοιμασία του εναιωρήματος χρησιμοποιώντας μια σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα:

Θα χρειαστείτε:

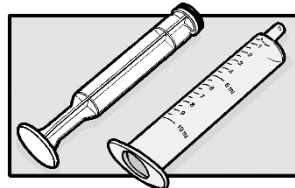
- Κυψέλη με τα διασπειρόμενα δισκία Votubia
- Ψαλίδι για να ανοίξετε την κυψέλη
- Σύριγγα για πόσιμο εναιώρημα 10 ml με διαβαθμίσεις 1 ml (μιας χρήσης): βλέπε εικόνα πιο κάτω
- 2 καθαρά ποτήρια
- Περίπου 30 ml νερό



---

## Προετοιμασία

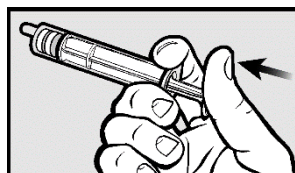
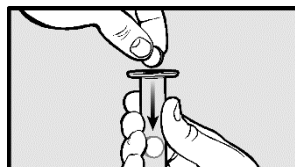
1. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.
2. Πάρτε την σύριγγα των 10 ml και τραβήξτε έξω το έμβολο, αφαιρώντας το εντελώς από το κύλινδρο της σύριγγας.



---

## Προσθέτοντας τα διασπειρόμενα δισκία

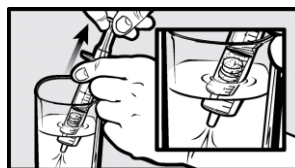
3. Χρησιμοποιήστε ψαλίδι για να ανοίξετε την κυψέλη κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής. Αφαιρέστε τα διασπειρόμενα δισκία από την κυψέλη. Τοποθετήστε τα αμέσως στο κύλινδρο της σύριγγας.
4. Επανατοποθετήστε το έμβολο στο κύλινδρο της σύριγγας. Πιέστε το έμβολο προς τα μέσα μέχρι να αγγίξει τα διασπειρόμενα δισκία.



---

## Προσθέτοντας νερό

5. Γεμίστε ένα μικρό ποτήρι με νερό (πόσιμο νερό ή μη ανθρακούχο εμφιαλωμένο νερό). Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στο νερό. Λάβετε περίπου 5 ml νερού τραβώντας αργά το έμβολο προς τα έξω, μέχρι την ένδειξη των 5 ml στην σύριγγα.

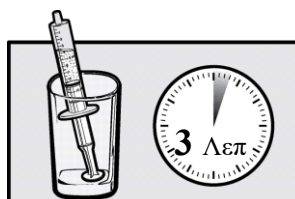
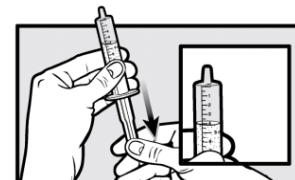


Σημείωση: Η ποσότητα του νερού στην σύριγγα δεν είναι απαραίτητο να είναι ακριβής αλλά τα δισκία θα πρέπει να καλύπτονται πλήρως. Εάν οποιαδήποτε δισκία παγιδευτούν στο επάνω μέρος της σύριγγας, κτυπήστε ελαφρά την σύριγγα έτσι ώστε να πέσουν τα δισκία στο νερό.

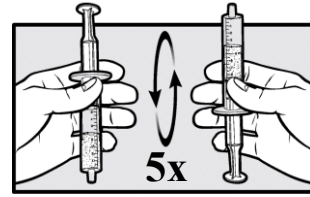
---

## Αναμιγνύοντας το φάρμακο

6. Κρατήστε την σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω. Τραβήξτε το έμβολο αργά προς τα κάτω τραβώντας αέρα μέχρι την ένδειξη των 9 ml στην σύριγγα.
7. Τοποθετήστε την γεμισμένη σύριγγα στο καθαρό, άδειο ποτήρι με το άκρο προς τα πάνω. Περιμένετε για 3 λεπτά - μέχρι τα διασπειρόμενα δισκία να διασπαστούν πλήρως.



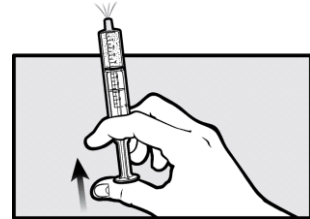
8. Ανακατέψτε το φάρμακο αναποδογυρίζοντας ελαφρώς την σύριγγα από πάνω προς τα κάτω και ξανά για πέντε φορές αμέσως πριν την δόση. Μην την κουνήσετε. Χρησιμοποιήστε το πόσιμο εναιώρημα αμέσως. Εάν δεν το πιείτε εντός 30 λεπτών, απορρίψτε το και ετοιμάστε ένα νέο εναιώρημα.



---

### Αφαίρεση του αέρα

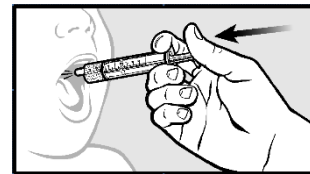
9. Κρατήστε την σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω. Σπρώξτε το έμβολο προς τα πάνω για να αφαιρεθεί ο περισσότερος αέρας (είναι εντάξει εάν μικρή ποσότητα αέρα παραμείνει γύρω από το άκρο).



---

### Λαμβάνοντας το φάρμακο

10. Τοποθετήστε την σύριγγα στο στόμα του ασθενούς. Πιέστε το έμβολο προς τα μέσα για να απαλευθερωθεί το σύνολο του περιεχομένου της σύριγγας.

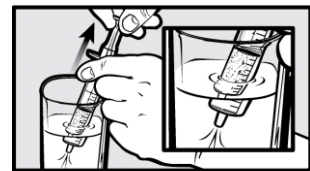


11. Απομακρύνετε προσεκτικά την σύριγγα από το στόμα του ασθενούς.

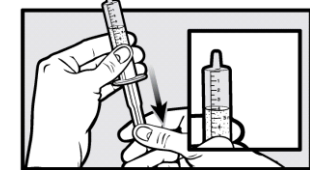
---

### Βεβαιωθείτε ότι λάβατε όλο σας το φάρμακο

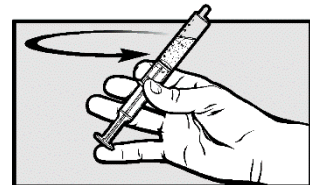
12. Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας στο ποτήρι με το νερό. Λάβετε 5 ml νερού τραβώντας αργά το έμβολο προς τα πάνω.



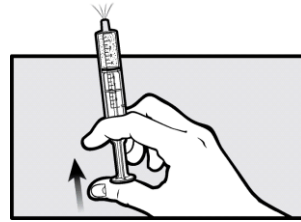
13. Κρατήστε την σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω. Τραβήξτε το έμβολο αργά προς τα κάτω τραβώντας αέρα μέχρι την ένδειξη των 9 ml στην σύριγγα.



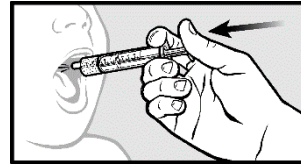
14. Με το άκρο της σύριγγας προς τα πάνω, στροβιλίστε το νερό έτσι ώστε να μαζέψετε τυχόν φάρμακο που έχει απομείνει.



15. Κρατήστε την σύριγγα με το άκρο προς τα πάνω. Σπρώξτε το έμβολο προς τα πάνω για να αφαιρεθεί ο περισσότερος αέρας.



16. Τοποθετήστε την σύριγγα στο στόμα του ασθενούς. Πιέστε το έμβολο προς τα μέσα για να απαλευθερωθεί το σύνολο του περιεχομένου της σύριγγας.



17. Απομακρύνετε προσεκτικά την σύριγγα από το στόμα του ασθενούς.

**Εάν η συνολική δόση συνταγογράφησης υπερβαίνει τα 10 mg ή θα πρέπει να ετοιμαστεί χρησιμοποιώντας περισσότερα από 5 διασπειρόμενα δισκία, επαναλάβετε τα βήματα 2 με 17 έτσι ώστε να ολοκληρωθεί η χορήγηση της δόσης.**

---

### Καθαρισμός

18. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να απορρίψετε την σύριγγα
19. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.

---

### Οδηγίες για τους φροντιστές για την προετοιμασία του εναιωρήματος χρησιμοποιώντας ένα μικρό ποτήρι:

Θα χρειαστείτε:

- Κυψέλη με τα διασπειρόμενα δισκία Votubia
- Ψαλίδι για να ανοίξετε την κυψέλη
- 1 μικρό ποτήρι (μέγιστο μέγεθος 100 ml)
- Μεζούρα 30 ml για την μέτρηση του νερού
- Περίπου 50 ml νερό για να ετοιμάσετε το εναιώρημα
- Κουτάλι για να ανακατέψετε

---

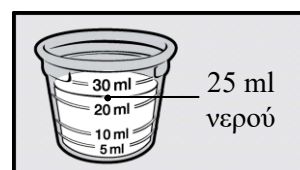
### Προετοιμασία

1. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.

---

### Προσθέτοντας νερό

2. Προσθέστε περίπου 25 ml νερού στην μεζούρα των 30 ml. Η ποσότητα του νερού που θα προστεθεί δεν χρειάζεται να είναι ακριβής.



3. Ρίξτε το νερό από την μεζούρα στο μικρό ποτήρι.



---

#### Προσθέτοντας τα διασπειρόμενα δισκία

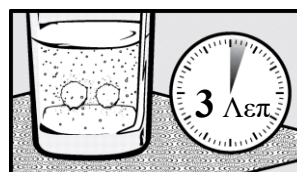
4. Χρησιμοποιήστε ψαλίδι για να ανοίξετε την κυψέλη κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής. Αφαιρέστε τα διασπειρόμενα δισκία από την κυψέλη.
5. Προσθέστε τα διασπειρόμενα δισκία στο νερό.



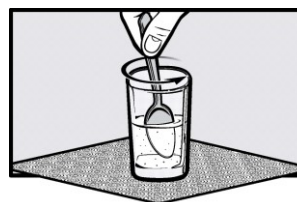
---

#### Αναμειγνύοντας το φάρμακο

6. Περιμένετε για 3 λεπτά μέχρι τα διασπειρόμενα δισκία να διασπαστούν πλήρως.



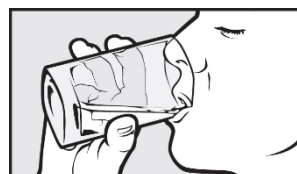
7. Ανακατέψτε ελαφρά το περιεχόμενο του ποτηριού με ένα κουτάλι και προχωρήστε άμεσα στο βήμα 8.



---

#### Λαμβάνοντας το φάρμακο

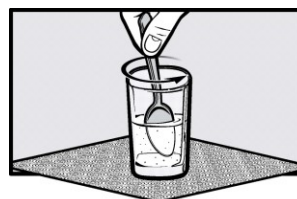
8. Ο ασθενής πρέπει να πιεί όλο το εναιώρημα από το ποτήρι. Εάν το εναιώρημα δεν χρησιμοποιηθεί εντός 60 λεπτών, απορρίψτε το και ετοιμάστε ένα νέο εναιώρημα.



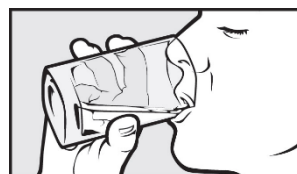
---

#### Βεβαιωθείτε ότι λάβατε όλο σας το φάρμακο

9. Ξαναγемίστε το ποτήρι με την ίδια ποσότητα νερού (περίπου 25 ml). Ανακατέψτε το περιεχόμενο με ένα κουτάλι έτσι ώστε να αφαιρεθούν τυχόν υπολείμματα φαρμάκου από το ποτήρι και το κουτάλι.



10. Ο ασθενής πρέπει να πιεί όλο το πόσιμο εναιώρημα από το ποτήρι.  
**Εάν η συνολική δόση συνταγογράφησης υπερβαίνει τα 10 mg ή θα πρέπει να ετοιμαστεί χρησιμοποιώντας περισσότερα από 5 διασπειρόμενα δισκία, επαναλάβετε τα βήματα 2 με 10 έτσι ώστε να ολοκληρωθεί η χορήγηση της δόσης.**





---

## Καθαρισμός

11. Πλύνετε το ποτήρι και το κουτάλι ενδελεχώς με καθαρό νερό. Σκουπίστε το ποτήρι και το κουτάλι με καθαρή χάρτινη πετσέτα. Φυλάξτε τα σε ξηρό και καθαρό μέρος μέχρι την επόμενη φορά.



12. Πλύνετε και στεγνώστε τα χέρια σας.
-