

1. IME ZDRAVILA

Votubia 1 mg disperzibilne tablete
Votubia 2 mg disperzibilne tablete
Votubia 3 mg disperzibilne tablete
Votubia 5 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Votubia 1 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje 0,98 mg laktoze.

Votubia 2 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 2 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1,96 mg laktoze.

Votubia 3 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 3 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje 2,94 mg laktoze.

Votubia 5 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 5 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje 4,90 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Votubia 1 mg disperzibilne tablete

Okrogle ploščate tablete, premera približno 7,1 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "D1" na eni strani in "NVR" na drugi.

Votubia 2 mg disperzibilne tablete

Okrogle ploščate tablete, premera približno 9,1 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "D2" na eni strani in "NVR" na drugi.

Votubia 3 mg disperzibilne tablete

Okrogle ploščate tablete, premera približno 10,1 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "D3" na eni strani in "NVR" na drugi.

Votubia 5 mg disperzibilne tablete

Okrogle ploščate tablete, premera približno 12,1 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "D5" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Neodzivna epilepsija v povezavi s tuberozno sklerozo (TSC - tuberous sclerosis complex)

Zdravilo Votubia je kot dodatno zdravilo indicirano za zdravljenje bolnikov, ki so stari 2 leti ali več, in imajo (parcialne) žariščne epileptične napade s sekundarno generalizacijo ali brez nje, ki so neodzivni na druga zdravljenja in so povezani s TSC.

Subependimski gigantocelični astrocitom (SEGA- subependymal giant cell astrocytoma) v povezavi s TSC

Zdravilo Votubia je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, ki imajo SEGA v povezavi s TSC, pri katerih je potreben zdravstveni poseg, vendar jih ni mogoče operirati.

Dokazi temeljijo na analizi spremembe volumna SEGA. Drugih kliničnih koristi, na primer izboljšanja z boleznijo povezanih simptomov, niso dokazali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Votubia sme uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s tuberozno sklerozo in s terapevtskim spremljanjem uporabe zdravila.

Odmerjanje

Za najboljši učinek zdravljenja je včasih potrebno skrbno titriranje odmerka. Odmerek, ki ga bolnik prenaša in je učinkovit, se razlikuje od bolnika do bolnika. K temu lahko prispeva tudi sočasno zdravljenje z antiepileptiki, ki lahko vplivajo na metabolizem everolimusa (glejte poglavje 4.5).

Odmerjanje je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo telesno površino (BSA) po formuli Dubois, v kateri je telesna masa (W) izražena v kilogramih, telesna višina (H) pa v centimetrih:

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

Začetni odmerek in ciljne vrednosti najnižje koncentracije pred naslednjim odmerjanjem pri bolnikih s SEGA v povezavi s tuberozno sklerozo

Priporočeni začetni odmerek zdravila Votubia za zdravljenje bolnikov s SEGA je 4,5 mg/m². Na osnovi simulacije farmakokinetičnih podatkov je za bolnike, ki so stari od 1 leta do manj kot 3 leta, priporočen višji začetni odmerek 7 mg/m² (glejte poglavje 5.2). Za izbrani odmerek je mogoče kombinirati različne jakosti disperzibilnih tablet zdravila Votubia.

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih s SEGA so enaka kot pri odrasli populaciji s SEGA, razen pri bolnikih, ki so stari od 1 leta do manj kot 3 leta, ter pri tistih z okvaro jeter (glejte poglavje "Okvara jeter" spodaj in poglavje 5.2).

Začetni odmerek in ciljne vrednosti najnižje koncentracije pred naslednjim odmerjanjem pri bolnikih s tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo

Priporočeni začetni odmerki zdravila Votubia za zdravljenje bolnikov z epileptičnimi napadi so navedeni v preglednici 1. Za izbrani odmerek je mogoče kombinirati različne jakosti disperzibilnih tablet zdravila Votubia.

Preglednica 1 Začetni odmerek zdravila Votubia za bolnike s tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo

Starost	Začetni odmerek brez sočasne uporabe induktorja CYP3A4/PgP	Začetni odmerek pri sočasni uporabi induktorja CYP3A4/PgP
<6 let	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 let	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z epilepsijo so enaka kot pri odrasli populaciji, razen pri bolnikih, ki so stari od 2 let do manj kot 6 let (glejte preglednico 1 zgoraj), ter pri tistih z okvaro jeter (glejte poglavje "Okvara jeter" spodaj in poglavje 5.2).

Spremljanje odmerjanja

Najnižjo koncentracijo everolimusa v polni krvi pred naslednjim odmerjanjem je treba oceniti najmanj 1 teden po začetku zdravljenja. S titriranjem odmerka je treba doseči najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerjanjem od 5 do 15 ng/ml. Za doseganje optimalne učinkovitosti je mogoče odmerek zvišati tako, da najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem doseže višjo vrednost v okviru ciljnih vrednosti glede na to, kako bolnik prenaša določen odmerek.

Titracija

Odmerek je treba titrirati individualno z zviševanjem odmerka v korakih po 1 do 4 mg do ciljne najnižje koncentracije pred naslednjim odmerjanjem, ki omogoča doseganje optimalne učinkovitosti. Pri načrtovanju titracije odmerka je treba upoštevati učinkovitost in varnost zdravljenja, sočasna zdravljenja in trenutno najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem. Za osnovo individualiziranega titriranja odmerka je mogoče vzeti preprosto razmerje:

$$\text{novi odmerek everolimusa} = \text{trenutni odmerek} \times (\text{ciljna koncentracija} / \text{trenutna koncentracija})$$

Na primer, bolnikov trenutni odmerek glede na telesno površino je 4 mg, koncentracija everolimusa v stanju dinamičnega ravnovesja pa 4 ng/ml. Da bi dosegli ciljno koncentracijo, ki presega spodnjo mejo $C_{\min}$ 5 ng/ml, na primer ciljno koncentracijo 8 ng/ml, mora biti novi odmerek everolimusa 8 mg (kar pomeni zvišanje trenutnega dnevnega odmerka za 4 mg).

Dolgoročno spremljanje

Pri bolnikih s tuberozno sklerozo, ki imajo SEGA, je treba volumen SEGA ovrednotiti približno 3 mesece po začetku zdravljenja z zdravilom Votubia, tako da je pri nadaljnjih prilagajanjih odmerka treba upoštevati spremembo volumna SEGA, ustrezno najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerjanjem in prenašanje zdravila.

Tako pri bolnikih s tuberozno sklerozo, ki imajo SEGA, kot pri tistih s tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo, je treba, ko je enkrat dosežen stabilen odmerek, v celotnem poteku zdravljenja meriti najnižje koncentracije pred naslednjim odmerjanjem, in sicer enkrat na 3 do 6 mesecev pri bolnikih, pri katerih se telesna površina spreminja, pri bolnikih s stabilno telesno površino pa enkrat na 6 do 12 mesecev.

Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler prinaša klinične koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj ne jemlje dodatnega odmerka, temveč naj vzame samo naslednji predpisani odmerek.

Prilagajanje odmerkov v primeru neželenih učinkov

Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkov, za katere obstaja sum povezanosti z zdravilom, lahko zahteva znižanje odmerka in/ali začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Votubia. Pri neželenih učinkih 1. stopnje prilagajanje odmerka običajno ni potrebno. Če je potrebno znižanje odmerka, je priporočeni odmerek za približno 50 % nižji od predhodno uporabljanega dnevnega odmerka. Če je treba odmerek znižati na odmerek, ki je nižji od najnižje razpoložljive jakosti zdravila je treba razmisliti o izmenjevanju različnih dnevnih odmerkov.

Preglednica 2 povzema priporočila za prilagajanje odmerka pri posameznih neželenih učinkih (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 2 Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Votubia

Neželeni učinek	Stopnja izraženosti ¹	Sprememba odmerka zdravila Votubia
Neinfekcijska pljučnica	Stopnja 2	Razmislite o prekinitvi zdravljenja, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 1 . Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka. Če v 4 tednih ni izboljšanja, z zdravljenjem prenehajte.
	Stopnja 3	Prekinite z uporabo zdravila Votubia, dokler se simptomi ne popravijo na raven stopnje ≤ 1 . Razmislite o ponovni uvedbi zdravila Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka. Če se škodljivi učinki ponovijo na ravni stopnje 3, razmislite o prenehanju uporabe.
	Stopnja 4	Prenehajte z uporabo zdravila Votubia.
Stomatitis	Stopnja 2	Začasna prekinitev zdravljenja, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤ 1 . Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia v enakem odmerku. V primeru ponovitve stomatitisa stopnje 2 prekinite z uporabo zdravila, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤ 1 . Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka.
	Stopnja 3	Začasna prekinitev zdravljenja, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤ 1 . Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka.
	Stopnja 4	Prenehajte z uporabo zdravila Votubia.
Drugi nehematološki škodljivi učinki (z izjemo učinkov na presnovo)	Stopnja 2	V primeru, da so škodljivi učinki sprejemljivi, prilagajanje odmerka ni potrebno. V primeru, da škodljivi učinki postanejo nesprejemljivi, je treba z zdravljenjem začasno prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤ 1 . Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia v enakem odmerku.

		Če se škodljivi učinki ponovijo na ravni stopnje 2, prenehajte z uporabo zdravila Votubia, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤ 1. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka. Stopnja 3 Začasna prekinitev zdravljenja, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤ 1. Razmislite o ponovni uvedbi zdravila Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka. Če se škodljivi učinki ponovijo na ravni stopnje 3, razmislite o prenehanju uporabe. Stopnja 4 Prenehajte z uporabo zdravila Votubia.
Učinki na presnovo (kot sta hiperglikemija, dislipidemija)	Stopnja 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka.
	Stopnja 4	Prenehajte z uporabo zdravila Votubia.
Trombocitopenija	Stopnja 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia v enakem odmerku.
	Stopnja 3 in 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka.
Nevtropenija	Stopnja 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	Stopnja 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia v enakem odmerku.
	Stopnja 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka.
Febrilna nevtropenija	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) in telesna temperatura ni več zvišana. Ponovno začnite zdravljenje z zdravilom Votubia s približno 50 % nižjim odmerkom od predhodno zaužitega dnevnega odmerka.
	Stopnja 4	Prenehajte z uporabo zdravila Votubia.
¹ Stopnje izraženosti so opredeljene skladno s Skupnimi terminološkimi kriteriji za neželene dogodke verzija 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute, NCI).		

Terapevtsko spremljanje uporabe zdravila

Potrebno je terapevtsko spremljanje uporabe zdravila, in sicer spremljanje koncentracije everolimusa v krvi z validiranim testom. Najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkanjem je treba izmeriti najmanj 1 teden po prvem odmerku zdravila, po vsaki spremembi odmerka ali farmacevtske oblike zdravila, po uvedbi ali spremembi sočasne uporabe zaviralcev CYP3A4 (glejte poglavji 4.4 in 4.5) ali po kakršnikoli spremembi statusa jeter (glede na razrede po Child-Pughovi lestvici) (glejte poglavje "Okvara jeter" spodaj in poglavje 5.2). Najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkanjem je treba izmeriti 2 do 4 tedne po uvedbi ali spremembi sočasne uporabe induktorja CYP3A4 (glejte

poglavji 4.4 in 4.5), upoštevati je namreč treba čas, ki je potreben za razgradnjo induciranih encimov. Če je mogoče, je treba za terapevtsko spremljanje uporabe zdravila ves čas zdravljenja uporabljati enak test in isti laboratorij.

Menjava farmacevtske oblike zdravila

Zdravilo Votubia je na voljo v dveh farmacevtskih oblikah: kot tablete in kot disperzibilne tablete. Tablet in disperzibilnih tablet zdravila Votubia se **ne sme** uporabljati izmenoma ali v kombinaciji za sestavljanje izbranega odmerka. Dosledno je treba uporabljati isto farmacevtsko obliko zdravila, ki ustreza indikaciji, zaradi katere je bolnik zdravljen.

Kadar bolnik prehaja z ene farmacevtske oblike zdravila na drugo, je treba odmerek v miligramih prilagoditi najbližji jakosti, ki je na voljo pri novi farmacevtski obliki zdravila. Najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem je treba izmeriti najmanj 1 teden po prehodu (glejte zgoraj pod naslovom "Terapevtsko spremljanje uporabe zdravila").

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolniki, stari manj kot 18 let:

Za bolnike, ki so stari manj kot 18 let in imajo SEGA ali neodzivno epilepsijo ter okvaro jeter, uporaba zdravila Votubia ni priporočena.

Bolniki, stari 18 let ali več:

- blaga okvara jeter (razreda A po Child-Pughovi lestvici): 75 % priporočenega začetnega odmerka po izračunu glede na telesno površino (zaokroženo na najbližjo jakost zdravila)
- zmerna okvara jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici): 50 % priporočenega začetnega odmerka po izračunu glede na telesno površino (zaokroženo na najbližjo jakost zdravila)
- huda okvara jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici): Uporaba zdravila Votubia je priporočena samo v primeru, da zelena korist odtehta tveganje. V takem primeru se ne sme prekoračiti 25 % odmerka po izračunu glede na telesno površino (zaokroženo na najbližjo jakost zdravila).

Najnižjo koncentracijo everolimusa v polni krvi pred naslednjim odmerjanjem je treba izmeriti najmanj 1 teden po kakršni koli spremembi statusa jeter (glede na razrede po Child-Pughovi lestvici).

Pediatrična populacija

Varnost, učinkovitost in farmakokinetične lastnosti zdravila Votubia pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto in imajo tuberozno sklerozo in SEGA, niso bile dokazane. Podatkov ni na voljo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Varnost, učinkovitost in farmakokinetične lastnosti zdravila Votubia niso bile dokazane pri otrocih, ki so stari manj kot 2 leti in imajo tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Rezultati kliničnih študij niso pokazali vpliva zdravila Votubia na rast in spolno dozorevanje.

Način uporabe

Zdravilo Votubia je treba vzeti peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, vedno s hrano ali vedno brez nje (glejte poglavje 5.2).

Votubia disperzibilne tablete je treba zaužiti izključno v obliki suspenzije, ne sme se jih žvečiti, drobiti ali zaužiti celih. Suspenzijo je mogoče pripraviti bodisi v brizgi za peroralno dajanje ali v majhnem kozarcu. Potrebno je paziti, da bolnik zagotovo zaužije celoten odmerek.

Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi. Če bolnik suspenzije ne zaužije v 30 minutah po pripravi, kadar uporablja brizgo za peroralno dajanje, ali v 60 minutah po pripravi, kadar uporablja majhen kozarec, jo je treba zavržiti in pripraviti novo suspenzijo (glejte poglavje 6.3). Kot vehikel se sme uporabiti samo voda.

Za več podatkov o ravnanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, na druge derivate rapamicina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neinfekcijska pljučnica

Povzročanje neinfekcijske pljučnice je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z everolimusom. Neinfekcijsko pljučnico (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč) so zelo pogosto opisovali pri bolnikih, ki so prejeli everolimus v okviru zdravljenja napredovanega karcinoma ledvičnih celic (glejte poglavje 4.8). Nekateri primeri pljučnic so potekali v hudi obliki, v redkih primerih je prišlo tudi do smrti. Na diagnozo neinfekcijske pljučnice je treba pomisliti pri bolnikih z nespecifičnimi respiratornimi znaki in simptomi, kot so hipoksija, plevralni izliv, kašelj ali dispneja, in pri katerih so bili z ustreznimi preiskavami izključeni infekcijski, neoplastični in drugi vzroki, ki niso zdravstvene narave. Pri diferencialni diagnozi neinfekcijske pljučnice je treba izključiti oportunistične okužbe, kot je pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) (PJP, PCP) (glejte poglavje "Okužbe" v nadaljevanju). Bolnikom je treba naročiti, da takoj sporočijo, če bi prišlo do novih respiratornih simptomov ali do poslabšanja obstoječih.

Bolniki, pri katerih pride do radioloških sprememb, ki bi lahko bile neinfekcijska pljučnica, vendar imajo le malo simptomov ali jih sploh nimajo, lahko nadaljujejo z jemanjem zdravila Votubia brez spremembe odmerka. Pri zmerno izraženih simptomih je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja do izboljšanja stanja. Včasih je indicirana uporaba kortikosteroidov. Zdravilo Votubia je mogoče ponovno uvesti v dnevni odmerek, ki je za približno 50 % nižji od odmerka pred prekinitvijo.

V primerih močno izraženih simptomov neinfekcijske pljučnice je treba uporabo zdravila Votubia prekiniti, lahko je indicirana tudi uporaba kortikosteroidov, dokler klinični simptomi ne izzvenijo. Zdravilo Votubia je glede na klinično stanje posameznika mogoče ponovno uvesti v dnevni odmerek, ki je za približno 50 % nižji od odmerka pred prekinitvijo.

Pri bolnikih, pri katerih je za zdravljenje neinfekcijske pljučnice potrebna uporaba kortikosteroidov, je smiselno razmisliti o profilaksi pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) (PJP, PCP).

Okužbe

Everolimus ima imunosupresivne lastnosti in lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam, ki jih povzročajo bakterije, glivice, virusi ali protozoji, vključno z okužbami z oportunističnimi patogeni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so jemali everolimus, so opisovali lokalne in sistemske okužbe, vključno s pljučnico, z drugimi bakterijskimi okužbami, z invazivnimi glivičnimi okužbami, kot so aspergiloza, kandidoza in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) (PJP, PCP) in z virusnimi okužbami, vključno z reaktivacijo virusa hepatitisa B. Nekatere od teh okužb so potekale v hudi obliki (so povzročile na primer sepso [vključno s septičnim šokom], odpoved dihanja ali jeter), v nekaterih primerih so se končale s smrtjo pri odraslih in pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Zdravniki in bolniki se morajo zavedati, da zdravilo Votubia povečuje tveganje za okužbe. Če prisotne okužbe je treba ustrezno zdraviti in jih v celoti odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votubia. Zdravniki morajo biti v času jemanja zdravila Votubia pri bolniku pozorni na simptome in znake okužbe. Če ugotovijo okužbo, morajo takoj začeti z ustreznim zdravljenjem in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Votubia.

Če se pri bolniku ugotovi invazivno sistemske glivične okužbe, je treba zdravljenje z zdravilom Votubia takoj in dokončno ukiniti, bolnika pa zdraviti z ustreznimi protiglivičnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z everolimusom, so poročali o pojavu pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), ki se je pri nekaj bolnikih končala s smrtjo. PJP/PCP je lahko povezana s sočasno uporabo kortikosteroidov ali drugih zdravil z imunosupresivnim delovanjem. Kadar je potrebno sočasno zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivnimi zdravili, je treba razmisliti o profilaksi PJP/PCP.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi everolimusa so opazili preobčutljivostne reakcije s simptomi, kot so med drugimi anafilaksija, dispneja, navali rdečice, bolečina v prsnem košu ali angioedem (na primer otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez njega) (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (na primer z ramiprilom), je tveganje za pojav angioedema večje (na primer otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez njega) (glejte poglavje 4.5).

Stomatitis

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Votubia, je najpogostejše poročan neželeni učinek stomatitis, ki vključuje razjede v ustni votlini in vnetje ustne sluznice (glejte poglavje 4.8). Stomatitis se večinoma pojavlja v prvih 8 tednih zdravljenja. Po podatkih študije z eno študijsko skupino pri pomenopavzalnih bolnicah z rakom dojke, ki so prejemale zdravilo Afinitor (everolimus) skupaj z eksemestanom, lahko kortikosteroidna oralna raztopina brez alkohola, ki jo bolniki uporabljajo kot raztopino za izpiranje ust v prvih 8 tednih zdravljenja, zmanjša pogostnost in izraženost stomatitisa (glejte poglavje 5.1). Obvladovanje stomatitisa lahko zato vključuje profilaktično (pri odraslih) in terapevtsko uporabo zdravil za lokalno uporabo, kot je kortikosteroidna oralna raztopina brez alkohola v obliki raztopine za izpiranje ust. Pri tem pa se je treba izogibati izdelkom za izpiranje ust, ki vsebujejo alkohol, vodikov peroksid, jod ali izvlečke timijana, ker bi lahko poslabšali stanje. Pri bolnikih, zlasti tistih, ki prejemajo steroidna zdravila, je priporočeno spremljanje za odkrivanje in zdravljenje morebitnih glivičnih okužb. Če ni ugotovljena glivična okužba, se protiglivičnih zdravil ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so prejemali everolimus v okviru onkološkega zdravljenja, so poročali o resnih primerih krvavitve, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. V okviru zdravljenja TSC niso poročali o nobenem resnem primeru ledvične krvavitve.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Votubia, je priporočena previdnost, zlasti pri sočasni uporabi z učinkovinami, za katere je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov ali povečujejo tveganje za krvavitve. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo v anamnezi motnje strjevanja krvi. Zdravstveni delavci in bolniki morajo biti ves čas zdravljenja pozorni na znake ali simptome krvavitve, zlasti če gre pri bolniku za kombinacijo več dejavnikov tveganja za krvavitve.

Primeri ledvične odpovedi

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Votubia, so opažali primere ledvične odpovedi (vključno z akutno ledvično odpovedjo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba spremljati ledvično funkcijo, še zlasti kadar so prisotni tudi drugi dejavniki tveganja, ki lahko dodatno poslabšajo delovanje ledvic.

Laboratorijske preiskave in spremljanje

Ledvična funkcija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Votubia, so poročali o zvišanih vrednostih kreatinina v serumu, običajno v blagi obliki, in o proteinuriji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votubia in občasno med zdravljenjem je priporočeno spremljanje ledvične funkcije, vključno z določanjem vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), proteinov v urinu ali kreatinina v serumu.

Glukoza v krvi

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Votubia, so poročali o hiperglikemiji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votubia in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje koncentracije glukoze v serumu na tešče. Bolj pogosto spremljanje je priporočeno v primeru sočasne uporabe zdravila Votubia z drugimi zdravili, ki lahko sprožijo hiperglikemijo. Če se le da, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votubia urediti koncentracije glukoze v krvi.

Lipidi v krvi

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Votubia, so poročali o dislipidemiji (vključno s hiperholesterolemijo in hipertrigliceridemijo). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votubia in periodično med zdravljenjem je priporočeno tudi spremljanje holesterola in trigliceridov v krvi ter ustrezno zdravljenje.

Hematološki parametri

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Votubia, so poročali o znižanih koncentracijah hemoglobina, limfocitov, nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votubia in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje celotne krvne slike.

Interakcije

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 in/ali prenašalca več učinkovin iz celic P-glikoproteina (PgP). Če se sočasni uporabi **zmerne**ga zaviralca ali induktorja CYP3A4 in/ali P-glikoproteina ne da izogniti, je treba skrbno spremljati bolnikovo klinično sliko. Morda bo treba spremljati najnižje koncentracije everolimusa in prilagoditi odmere zdravila Votubia (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z **močnimi** zaviralci CYP3A4/PgP povzroča izrazito zvišanje koncentracije everolimusa (glejte poglavje 4.5). Zaenkrat ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje v takem primeru, zato sočasna uporaba zdravila Votubia in **močnih** zaviralcev ni priporočena.

Pri uporabi zdravila Votubia v kombinaciji s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost zaradi možnosti, da pride do interakcij. Pri jemanju zdravila Votubia skupaj s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (na primer s pimozidom, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, kinidinom, derivati ergot alkaloidov ali karbamazepinom) je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov, ki so navedeni v informacijah o zdravilu posameznega peroralnega substrata CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Uporaba zdravila Votubia ni priporočena za bolnike:

- **ki so stari 18 let ali več in imajo SEGA ali neodzivno epilepsijo** ter hkrati hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici), razen če potencialna korist odtehta tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).
- **ki so stari manj kot 18 let in imajo SEGA ali neodzivno epilepsijo** ter hkrati okvaro jeter (razredov A, B ali C po Child-Pughovi lestvici) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Cepiva

Med zdravljenjem z zdravilom Votubia se je treba izogibati uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.5). Pri pediatričnih bolnikih, ki ne potrebujejo takojšnjega zdravljenja, je priporočeno pred začetkom zdravljenja zaključiti za otroke priporočeno serijo cepljenj z živimi cepivi v skladu z lokalnimi smernicami.

Zapleti pri celjenju ran

Slabo celjenje ran je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z zdravilom Votubia, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Votubia v obdobju po operaciji.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zapleti pri radioterapiji

Poročali so o resnih in hudih reakcijah na obsevanje (kot so radiacijski ezofagitis, radiacijski pnevmonitis in radiacijske poškodbe kože), ki so vključevale tudi smrtne primere, kadar je bil everolimus uporabljen med radioterapijo ali v kratkem času po njej. Pri bolnikih, ki znotraj kratkega časovnega obdobja uporabljajo everolimus in prejemajo radioterapijo, je zato potrebna previdnost glede možnega potenciranja toksičnih učinkov radioterapije.

Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali everolimus in so predhodno prejemali radioterapijo, poročali o sindromu pomnjenja obsevanja (radiation recall syndrom). V primeru pojava sindroma pomnjenja obsevanja je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja z everolimusom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Everolimus je substrat sistema CYP3A4, pa tudi substrat in zmeren zaviralec P-glikoproteina. Zato na absorpcijo in kasneje na eliminacijo everolimusa lahko vplivajo snovi, ki vplivajo na CYP3A4 in/ali na P-glikoprotein. *In vitro* je everolimus kompetitivni zaviralec CYP3A4 in mešan zaviralec CYP2D6.

V preglednici 3 spodaj so navedene ugotovljene in teoretične interakcije z izbranimi zaviralci in induktorji CYP3A4 in P-glikoproteina.

Zaviralci CYP3A4 in P-glikoproteina, ki zvišujejo koncentracijo everolimusa

Snovi, ki zavirajo CYP3A4 ali P-glikoprotein, lahko zvišajo koncentracijo everolimusa v krvi, ker zmanjšujejo njegov metabolizem ali njegov transport iz črevesnih celic.

Induktorji CYP3A4 in P-glikoproteina, ki znižujejo koncentracijo everolimusa

Snovi, ki inducirajo CYP3A4 ali P-glikoprotein, lahko znižajo koncentracijo everolimusa v krvi, ker povečujejo njegov metabolizem ali njegov transport iz črevesnih celic.

Preglednica 3 Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovine glede na vrsto interakcije	Interakcija – sprememba razmerja AUC/C _{max} everolimusa razmerje geometričnih sredin (obseg dejanskih razmerij)	Priporočila pri sočasnem odmerjanju
Močni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina		
ketokonazol	AUC ↑15,3-krat (od 11,2 do 22,5) C _{max} ↑4,1-krat (od 2,6 do 7,0)	Sočasna uporaba zdravila Votubia in močnih zaviralcev ni priporočena.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati veliko zvišanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Zmerni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina		
eritromicin	AUC ↑4,4-krat (od 2,0 do 12,6) C _{max} ↑2,0-krat (od 0,9 do 3,5)	Če se uporabi zdravila Votubia v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali P-glikoproteina ne da izogniti, je potrebna previdnost. Če bolnik potrebuje sočasno uporabo zmerne zaviralca CYP3A4 ali P-glikoproteina, je treba znižati dnevni odmerek za približno 50 %. Nadaljnje zniževanje odmerka je lahko potrebno v primeru neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem je treba izmeriti najmanj 1 teden po uvedbi dodatnega zdravljenja z zmernim zaviralcem CYP3A4 ali P-glikoproteina. Pri ukinitvi zmerne zaviralca je treba upoštevati, da se zaviralec izloča iz telesa vsaj 2 do 3 dni (povprečen čas izločanja najpogosteje uporabljanih zmernih zaviralcev) in po tem času vrniti odmerek zdravila Votubia na odmerek pred začetkom sočasne uporabe. Najmanj 1 teden po tem je treba izmeriti najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
imatinib	AUC ↑ 3,7-krat C _{max} ↑ 2,2-krat	
verapamil	AUC ↑3,5-krat (od 2,2 do 6,3) C _{max} ↑2,3-krat (od 1,3 do 3,8)	
peroralni ciklosporin	AUC ↑2,7-krat (od 1,5 do 4,7) C _{max} ↑1,8-krat (od 1,3 do 2,6)	
kanabidiol (zaviralec P-glikoproteina)	AUC ↑2,5-krat C _{max} ↑2,5-krat	
flukonazol	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
diltiazem		
dronedaron	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
amprenavir, fosamprenavir	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
sok grenivke ali druga živila, ki vplivajo na CYP3A4/P-glikoprotein	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu (učinki so lahko zelo različni).	
Močni in zmerni induktorji CYP3A4		
rifampicin	AUC ↓63 %	

	(od 0 do 80 %) C _{max} ↓ 58 % (od 10 do 70 %)	Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati.
deksametazon	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	Pri bolnikih, ki imajo SEGA in sočasno prejemajo močne induktorje CYP3A4, so lahko potrebni višji odmerki zdravila Votubia za enako izpostavljenost zdravilu kot pri bolnikih, ki ne prejemajo močnih induktorjev. S titriranjem odmerka je treba doseči najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerjanjem od 5 do 15 ng/ml, kot je opisano spodaj.
antiepileptiki (na primer karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	Bolniki, ki imajo epilepsijo in prejemajo močne induktorje CYP3A4 (npr. antiepileptike, ki inducirajo encime: karbamazepin, fenobarbital in fenitoin), na začetku zdravljenja z everolimusom potrebujejo višji začetni odmerek za doseganje najnižje koncentracije pred naslednjim odmerjanjem od 5 do 15 ng/ml (glejte preglednico 1).
efavirenz, nevirapin	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	Bolniki, ki na začetku zdravljenja z everolimusom sočasno ne prejemajo močnih induktorjev, lahko ob začetku sočasne uporabe potrebujejo višji odmerek zdravila Votubia. Pri koncentracijah pod 5 ng/ml je mogoče dnevni odmerek zviševati v korakih po 1 do 4 mg, pri čemer je treba pred vsakim zvišanjem odmerka izmeriti najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerjanjem in oceniti prenašanje zdravila. Ob dodajanju še enega sočasnega močnega induktorja CYP3A4 ni vedno potrebno dodatno prilagajanje odmerka. Najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem je treba izmeriti 2 tedna po uvedbi dodatnega induktorja. Nato je mogoče odmerek prilagajati v korakih po 1 do 4 mg, če je to potrebno za vzdrževanje ciljne koncentracije pred naslednjim odmerjanjem. Ob prekinitvi jemanja enega od več močnih induktorjev CYP3A4 ni vedno potrebno dodatno prilagajanje odmerka. Najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem je treba izmeriti 2 tedna

		po ukinitvi enega od več močnih induktorjev CYP3A4. Pri ukinitvi vseh močnih induktorjev je treba upoštevati, da se induktorji izločajo iz telesa vsaj 3 do 5 dni (sprejemljivo obdobje, v katerem se znatno zmanjša indukcija encima) in po tem času vrniti odmerek zdravila Votubia na odmerek pred začetkom sočasne uporabe. Približno 2 do 4 tedne po tem je treba izmeriti najnižjo koncentracijo everolimusa pred naslednjim odmerjanjem, upoštevati je namreč treba čas, ki je potreben za razgradnjo induciranih encimov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati precej zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	V času zdravljenja z everolimusom se ne sme jemati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko.

Zdravila, pri katerih bi everolimus lahko vplival na njihovo koncentracijo v plazmi

Glede na rezultate *in vitro* študij sistemska koncentracija, do katere pride po peroralnem odmerjanju 10 mg na dan, praktično ne more zavirati P-glikoproteina, CYP3A4 in CYP2D6. Ni pa mogoče povsem izključiti zaviranja CYP3A4 in P-glikoproteina v črevesu. Rezultati študije interakcij pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da je sočasna uporaba everolimusa in peroralnega odmerka midazolama, ki je občutljiv predstavnik substratov CYP3A, povzročila zvišanje C_{max} midazolama za 25 % in povečanje $AUC_{(0-inf)}$ midazolama za 30 %. Do tega je po vsej verjetnosti prišlo zato, ker je everolimus zaviral delovanje CYP3A4 v črevesu. Everolimus bi tako lahko vplival na biološko uporabnost sočasno uporabljenih peroralnih substratov CYP3A4, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sistemsko apliciranih substratov CYP3A4 pa ni pričakovati (glejte poglavje 4.4).

V študiji EXIST-3 (študija CRAD001M2304) je everolimus za približno 10 % zvišal koncentracije antiepileptikov pred naslednjim odmerjanjem in sicer koncentracije karbamazepina, klobazama in presnovka klobazama N-desmetil-klobazama. Možno je, da zvišanje koncentracije teh antiepileptikov pred naslednjim odmerjanjem ni klinično pomembno, je pa pri antiepileptikih z nizkim terapevtskim indeksom, kot je karbamazepin, morda smiselno razmisliti o prilagoditvi odmerkov. Pri antiepileptikih, ki so substrati CYP3A4 (klonazepam, diazepam, felbamat in zonisamid), everolimus ni vplival na njihove koncentracije pred naslednjim odmerjanjem.

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE - angiotensin-converting enzyme)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci ACE (na primer z ramiprilom), je tveganje za pojav angioedema večje (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba ketogene diete

Ketogena dieta morda učinkuje prek inhibicije mTOR. Ob odsotnosti kliničnih podatkov ne moremo izključiti možnosti aditivnih učinkov na neželene učinke, kadar se everolimus daje sočasno s ketogeno dieto.

Cepiva

Zdravilo Votubia lahko vpliva na imunski odziv na cepljenje, zato je lahko cepljenje med zdravljenjem z zdravilom Votubia manj učinkovito. Med zdravljenjem z zdravilom Votubia se je treba izogibati uporabi živih cepiv. Primeri živih cepiv so: intranazalno cepivo proti gripi, cepiva proti

ošpicam, mumpsu, rdečkam, peroralno cepivo proti poliomielitisu, cepivo BCG (Bacillus Calmette-Guérin), cepivi proti rumeni mrzlici in noricam ter cepivo vrste TY21a proti tifoidni mrzlici.

Radioterapija

Pri bolnikih, ki jemljejo everolimus, so poročali o potenciranju toksičnih učinkov radioterapije (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja everolimusa in do 8 tednov po zaključku zdravljenja z njim uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (kot so peroralne, injekcijske ali implantacijske hormonske metode za nadzor rojstev brez estrogenov, kontraceptivi, ki temeljijo na progesteronu, histerektomija, podvezovanje jajcevodov, popolna abstinenca, metode z uporabo fizične pregrade, maternični vložek [IUD], in/ali sterilizacija ženske ali moškega).

Moškim bolnikom ne bi smeli prepovedati, da poskušajo zaploditi otroke.

Nosečnost

O uporabi everolimusa pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja, vključno s škodljivim delovanjem na zarodek in plod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba everolimusa ni priporočena med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se everolimus izloča v materino mleko pri človeku. Pri podganah everolimus in/ali njegovi metaboliti brez težav prehajajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato ženske, ki jemljejo everolimus, ne smejo dojiti v času zdravljenja in še 2 tedna po prejemu zadnjega odmerka.

Plodnost

Možnost everolimusa, da povzroči neplodnost pri bolnikih moškega in ženskega spola, ni znana, vendar pa so pri bolnicah opazili sekundarno amenorejo in hkrati prisotno neuravnoteženost razmerja luteinizirajoči hormon (LH)/folikle stimulirajoči hormon (FSH) (za predklinična opažanja, ki se nanašajo na reproduktivne sisteme pri moških in ženskah, glejte tudi poglavje 5.3). Na podlagi predkliničnih ugotovitev je lahko pri zdravljenju z everolimusom ogrožena plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Votubia ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju strojev, če pri njih v času zdravljenja z zdravilom Votubia prihaja do utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Varnostni profil zdravila Votubia je bil ugotovljen v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih osrednjih študijah faze III, ki so vključevale obdobje z dvojno slepim in obdobje z odprtim zdravljenjem, in v nerandomizirani, odprti študiji faze II z eno skupino (n=612, vključno s

409 bolniki, ki so bili stari manj kot 18 let; mediana trajanja izpostavljenosti 36,8 meseca [v razponu od 0,5 do 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): To je bilo randomizirano, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje faze III, v katerem so dodatno zdravljenje z majhno in veliko izpostavljenostjo everolimusu (z vrednostmi najnižje koncentracije pred naslednjim odmerjanjem od nizkih [LT-low trough] v razponu 3-7 ng/ml [n=117] do visokih [HT-high trough] v razponu 9-15 ng/ml [n=130]) primerjali s placebom (n=119) pri bolnikih, ki so imeli tuberozno sklerozo in neodzivne žariščne epileptične napade ter so prejeli 1 do 3 antiepileptike. Mediana trajanja dvojno slepega obdobja je znašala 18 tednov. Mediana kumulativnega trajanja izpostavljenosti zdravilu Votubia (361 bolnikov, ki so prejeli najmanj en odmerek everolimusa) je bila 30,4 meseca (v razponu od 0,5 do 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): To je bilo randomizirano, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje everolimusa (n=79) faze III v primerjavi s placebom (n=39) pri bolnikih, ki so imeli bodisi TSC in ledvični angiomiolipom (n=113) bodisi sporadično limfangioleiomiomatozo (LAM) in ledvični angiomiolipom (n=5). Mediana trajanja slepe študije je znašala 48,1 tedna (v razponu od 2 do 115) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Votubia, in 45,0 tedna (v razponu od 9 do 115) pri tistih, ki so prejeli placebo. Mediana kumulativnega trajanja izpostavljenosti zdravilu Votubia (112 bolnikov, ki so prejeli najmanj en odmerek everolimusa) je bila 46,9 meseca (v razponu od 0,5 do 63,9).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): To je bilo randomizirano, dvojno slepo, kontrolirano preskušanje everolimusa (n=78) faze III v primerjavi s placebom (n=39) pri bolnikih s TSC, ki imajo SEGA, ne glede na starost. Mediana trajanja slepe študije je znašala 52,2 tedna (v razponu od 24 do 89) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Votubia, in 46,6 tedna (v razponu od 14 do 88) pri tistih, ki so prejeli placebo. Mediana kumulativnega trajanja izpostavljenosti zdravilu Votubia (111 bolnikov, ki so prejeli najmanj en odmerek everolimusa) je bila 47,1 meseca (v razponu od 1,9 do 58,3).
- CRAD001C2485: To je bila prospektivna, odprta študija everolimusa faze II pri eni skupini bolnikov s SEGA (n=28). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 67,8 meseca (v razponu od 4,7 do 83,2).

Neželeni dogodki, za katere se po pregledu in medicinski oceni vseh poročanih neželenih dogodkov iz zgoraj navedenih študij domneva, da so povezani z uporabo zdravila Votubia (neželeni učinki), so opisani v nadaljevanju.

Najpogostejši neželeni učinki (s pogostnostjo $\geq 1/10$) iz združene baze podatkov o varnosti zdravila so (najpogostejši so navedeni najprej): stomatitis, zvišana telesna temperatura, nazofaringitis, diareja, okužba zgornjih dihal, bruhanje, kašelj, izpuščaj, glavobol, amenoreja, akne, pljučnica, okužba sečil, sinusitis, neredne menstruacije, faringitis, zmanjšan apetit, utrujenost, hiperholesterolemija in hipertenzija.

Najpogostejši neželeni učinki 3.- 4. stopnje (pojavnost $\geq 1\%$) so bili pljučnica, stomatitis, amenoreja, nevtropenija, zvišana telesna temperatura, neredne menstruacije, hipofosfatemija, diareja in flegmona. Stopnje so usklajene z različicama CTCAE 3.0 in 4.03.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V preglednici 4 so prikazane incidence neželenih učinkov, ki temeljijo na zbranih podatkih bolnikov, ki so prejeli everolimus v treh TSC študijah (vključno z obdobji dvojno slepega zdravljenja in obdobji odprtega podaljšanja, kjer je bilo to izvedeno). Neželeni učinki so naštet v skladu s skupinami organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali v TSC študijah

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal, pljučnica ^a , okužba sečil, sinusitis, faringitis
pogosti	vnetje srednjega ušesa, flegmona, streptokokni faringitis, virusni gastroenteritis, gingivitis
občasni	herpes zoster, sepsa, virusni bronhitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	anemija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, limfopenija
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšan apetit, hiperholesterolemija
pogosti	hipertrigliceridemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperglikemija
Psihiatrične motnje	
pogosti	insomnija, agresivnost, razdražljivost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol
občasni	motnje okušanja
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipertenzija
pogosti	limfedem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	kašelj
pogosti	krvavitev iz nosu, pljučnica
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	stomatitis ^b , diareja, bruhanje
pogosti	obstipacija, navzea, bolečine v trebuhu, flatulenca, bolečine v ustih, gastritis
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj ^c , akne
pogosti	suha koža, akneiformni dermatitis, pruritus, alopecija
občasni	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	rabdomioliza
Bolezni sečil	
pogosti	proteinurija
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo pogosti	amenoreja ^d , neredne menstruacije ^d
pogosti	menoragija, cista na jajčniku, vaginalna krvavitev
občasni	zapoznele menstruacije ^d
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost
Preiskave	
pogosti	zvišana koncentracija laktat dehidrogenaze v krvi, zvišana koncentracija lutropina (LH) v krvi, zmanjšanje telesne mase
občasni	zvišana koncentracija folikultropina (FSH) v krvi

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
neznana ^e	sindrom pomnjenja obsevanja (radiation recall sindrom), potenciranje reakcij na radioterapijo
^a	Vključuje pljučnico, povzročeno s <i>Pneumocystis jiroveci (carinii)</i> (PJP, PCP)
^b	Vključuje stomatitis, razjede v ustih in aftozne razjede (zelo pogosti), razjede na jeziku in razjede na ustnicah (pogosti) ter boleče dlesni in vnetje jezika (občasni).
^c	Vključuje izpuščaj (zelo pogost), eritematozni izpuščaj in eritem (pogosta) ter generaliziran izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj in makularni izpuščaj (občasni).
^d	Pogostnost temelji na številu žensk, ki so bile v času zdravljenja stare od 10 do 55 let, iz združene baze podatkov.
^e	Neželeni učinek so zaznali v času trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih študijah je bil everolimus pogosto povezan z resnimi primeri reaktivacije virusa hepatitisa B, tudi s takimi s smrtnim izidom. Reaktivacija okužbe je v obdobju zaviranja imunskega odziva pričakovana reakcija.

V poročilih iz kliničnih študij in spontanah poročilih na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so everolimus povezovali s primeri ledvične odpovedi (vključno s smrtnim izidom), s proteinurijo in z zvišano vrednostjo kreatinina v serumu. Priporočeno je spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bil everolimus povezan s krvavitvami. V redkih primerih so opažali tudi smrten izid, in sicer v okviru onkološkega zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V okviru zdravljenja TSC niso poročali o nobenem resnem primeru ledvične krvavitve.

Glede na poročila iz kliničnih študij in spontana poročila po prihodu zdravila na trg je everolimus povezan s primeri pljučnice, povzročene s *Pneumocystis jiroveci (carinii)* (PJP, PCP), ki se je pri nekaj bolnikih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4).

Dodatni pomembni neželeni učinki, ki so jih opažali v onkoloških kliničnih študijah in spontanah poročilih na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg, so bili srčno popuščanje, pljučna embolija, globoka venska tromboza, počasnejše celjenje ran in hiperglikemija.

V poročilih iz kliničnih študij in spontanah poročilih na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so navajali angioedem tako pri sočasni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze kot brez sočasne uporabe teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

V osrednji študiji faze II je bilo 22 izmed 28 bolnikov s SEGA mlajših od 18 let, v osrednji študiji faze III pa je bil izmed 117 bolnikov s SEGA 101 bolnik mlajši od 18 let. V osrednji študiji faze III z bolniki s tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo je bilo 299 izmed 366 proučevanih bolnikov mlajših od 18 let. Vrste, pogostnost pojavljanja in stopnja izraženosti neželenih učinkov, ki so jih opažali pri otrocih in mladostnikih, so se večinoma ujemale s tistimi, ki so jih opažali pri odraslih, z izjemo okužb, pri katerih so poročali o večji pogostnosti in močnejši izraženosti pri otrocih, mlajših od 6 let. Okužbo stopnje 3/4 je imelo skupaj 49 (36 %) od 137 bolnikov, starih manj kot 6 let, v primerjavi s 53 (19 %) od 272 bolnikov, ki so bili stari od 6 do manj kot 18 let, in 27 (13 %) od 203 bolnikov, ki so bili stari najmanj 18 let. Med 409 bolniki, ki so bili stari manj kot 18 let in so prejeli everolimus, so poročali o dveh smrtnih primerih zaradi okužbe.

Starejši

Po združenih podatkih o onkološki varnosti zdravila je bilo 37 % bolnikov, ki so prejeli everolimus, starih ≥ 65 let. Število onkoloških bolnikov z neželenimi učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje

z everolimusom, je bilo večje med bolniki v starosti ≥ 65 let (20 % v primerjavi s 13 %). Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje, so bili pljučnica (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč), utrujenost, dispneja in stomatitis.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je zelo malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh. V populaciji odraslih so bolniki posamezne odmerke do 70 mg prenašali z akutnimi simptomi, ki so bili sprejemljivi.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je določanje koncentracije everolimusa v krvi bistvenega pomena. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe. Everolimus ne sodi med snovi, ki bi jih bilo mogoče v ustreznem obsegu odstranjevati z dializo (v 6 urah so ga z dializo odstranili manj kot 10 %).

Pediatrična populacija

Manjše število pediatričnih bolnikov je bilo izpostavljeno odmerkom, ki so presegali 10 mg/m²/dan. Pri navedenih primerih niso opisovali znakov akutnega toksičnega delovanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein-kinaze, oznaka ATC: L01XE10

Mehanizem delovanja

Everolimus je selektiven zaviralec mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih - mammalian target of rapamycin). mTOR je serin/treonin-kinaza ključnega pomena, za katere aktivnost je znano, da je pri človeku povečana pri številnih rakavih boleznih. Everolimus se veže na znotrajcelični protein FKBP-12, s katerim tvori kompleks, ki zavira delovanje mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Zaviranje prenosa signala z mTORC1 ovira proces translacije in sintezo proteinov, tako da zmanjšuje delovanje S6 ribosomske protein-kinaze (S6K1) in vezavnega proteina za evkariontski dejavnik podaljševanja 4E (eukaryotic elongation factor 4E-binding protein - 4EBP-1), ki uravnava proteine, vpletene v celični ciklus, angiogenezo in glikolizo. Everolimus lahko zniža koncentracijo rastnega dejavnika za žilni endotelij (VEGF-vascular endothelial growth factor). Pri bolnikih s TSC zdravljenje z everolimusom zviša nivo VEGF-A in zniža nivo VEGF-D. Everolimus je močan zaviralec rasti in proliferacije tumorskih celic, endotelijskih celic, fibroblastov in s krvnimi žilami povezanih gladkih mišičnih celic, pokazalo pa se je, da zmanjšuje tudi obseg glikolize v trdih tumorjih *in vitro* in *in vivo*.

Primarna regulatorja signaliziranja z mTORC1 sta dva onkogen supresorja, in sicer tuberin-sklerozna kompleksa 1 & 2 (TSC1 in TSC2). Izguba kateregakoli izmed TSC1 in TSC2 pomeni zvišano koncentracijo rheb-GTP, ta je GTP-aza iz družine beljakovin Ras, ki interagira s kompleksom mTORC1 in ga aktivira. Aktivacija kompleksa mTORC1 sproži kaskado signaliziranja s kinazami, kar vključuje tudi aktivacijo S6 kinaze. Pri sindromu TSC povzročajo mutacije, ki inaktivirajo gen TSC1 ali gen TSC2, tvorbo hamartomov po celem telesu. Poleg patoloških sprememb v možganskem tkivu (kot so kortikalni tuberi), ki lahko povzročijo epileptične napade, so v patogenezo epilepsije pri tuberozni sklerozi vpletene tudi biokemijske poti z mTOR. Encim mTOR uravnava sintezo proteinov in številne posledične celične funkcije, ki lahko vplivajo na vzdražnost nevronov in proces razvoja epilepsije. Prekomerna aktivacija mTOR povzroča nevronalno displazijo, aberanten razvoj aksonov in aberantno tvorbo dendritov, okrepljene ekscitatorne sinaptične tokove, zmanjša mielinizacijo in poruši normalno zgradbo kortikalnih laminarnih struktur, kar povzroča nepravilnosti v razvoju in delovanju nevronov. V predkliničnih študijah modelov disregulacije, ki jo mTOR povzroča v možganih, se je pokazalo, da bi zdravljenje z zaviralci mTOR, kot je everolimus, lahko podaljšalo preživetje, zmanjšalo obseg epileptičnih napadov, preprečevalo razvoj epilepsije na novo in preprečilo prezgodnjo smrt. Na kratko, everolimus je v nevronalnem modelu tuberozne skleroze zelo aktiven, pri čemer je njegove koristne učinke verjetno mogoče pripisati zaviralnemu delovanju na kompleks mTORC1. Vendar pa natančen mehanizem delovanja pri zmanjšanju pogostnosti epileptičnih napadov, povezanih s TSC, ni povsem pojasnjen.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija faze III pri bolnikih s tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo

Študijo EXIST-3 (študijo CRAD001M2304), randomizirano, dvojno slepo, multicentrično študijo faze III s tremi vzporednimi skupinami bolnikov, v kateri so dodatno zdravljenje z zdravilom Votubia primerjali s placebom, so izvajali pri bolnikih s tuberozno sklerozo in neodzivnimi žariščnimi epileptičnimi napadi. V študiji so bili žariščni epileptični napadi definirani kot vsi z elektroencefalogramom (EEG) potrjeni senzorični epileptični napadi ali motorični epileptični napadi pri katerih generaliziran začetek ni bil prikazan s predhodnim EEG. Bolnike so sočasno zdravili s stabilnimi odmerki 1 do 3 antiepileptikov že pred vključitvijo v študijo. Študija je obsegala tri obdobja: 8-tedensko izhodiščno obdobje opazovanja, 18-tedenski osnovni del študije z dvojno slepim, s placebom kontroliranim zdravljenjem (ki je obsegalo titracijo in obdobje vzdrževalnega zdravljenja), obdobje podaljšanja najmanj 48 tednov, v katerem so vsi bolniki prejeli zdravilo Votubia in obdobje po podalšanju, ki je trajalo največ 48 tednov, in v katerem so vsi bolniki prejeli zdravilo Votubia.

V študiji so neodvisno preverjali dva različna primarna cilja opazovanja: 1) delež bolnikov z odzivom, ki je bil opredeljen kot najmanj 50-odstotno zmanjšanje pogostnosti žariščnih epileptičnih napadov od izhodiščne vrednosti v obdobju vzdrževalnega zdravljenja v osnovnem delu študije in 2) odstotek zmanjšanja pogostnosti žariščnih epileptičnih napadov od izhodiščne vrednosti v obdobju vzdrževalnega zdravljenja v osnovnem delu študije.

Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili odsotnost epileptičnih napadov, delež bolnikov z več kot 25-odstotnim zmanjšanjem pogostnosti epileptičnih napadov od izhodiščne vrednosti, porazdelitev zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov od izhodiščne vrednosti ($\leq 25\%$; $>25\%$ do $<25\%$; $\geq 25\%$ do $<50\%$; $\geq 50\%$ do $<75\%$; $\geq 75\%$ do $<100\%$; 100%), dolgoročna ocena pogostnosti epileptičnih napadov in skupna ocena kakovosti življenja.

Skupno so randomizirali 366 bolnikov v razmerju 1:1,09:1, in sicer na prejetje zdravila Votubia ($n=117$) z majhno izpostavljenostjo everolimusu (LT) s koncentracijami od 3 do 7 ng/ml, na prejetje zdravila Votubia ($n=130$) z veliko izpostavljenostjo everolimusu (HT) s koncentracijami od 9 do 15 ng/ml ter na placebo ($n=119$). Mediana starost bolnikov v celotni populaciji je bila 10,1 leta (od 2,2 do 56,3 leta; 28,4 % bolnikov starih <6 let, 30,9 % od 6 do <12 let, 22,4 % od 12 do <18 let in 18,3 % >18 let). Mediana trajanja zdravljenja je bila v osnovnem delu študije 18 tednov v vseh treh skupinah, oziroma skupaj 90 tednov (21 mesecev) v osnovnem delu študije in fazi podaljšanja.

Ob izhodišču je imelo 19,4 % bolnikov žariščne epileptične napade ob ohranjeni zavesti (senzorične, predhodno potrjene na EEG, ali motorične), 45,1 % jih je imelo žariščne napade z motnjami zavesti (večinoma ne-motorične), 69,1 % jih je imelo žariščne motorične napade (to je žariščne motorične epileptične napade z motnjami zavesti in/ali sekundarno generalizirane epileptične napade) in 1,6 % jih je imelo primarno generalizirane napade (predhodno potrjene z EEG). Mediane izhodiščnih pogostnosti napadov v posameznih študijskih skupinah so bile 35 v skupini z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo LT, 38 v skupini z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo HT in 42 napadov na 28 dni v skupini s placebom. Večina bolnikov (67 %) je pred vključitvijo v študijo že brez uspeha prejela 5 ali več antiepileptikov. V času študije je 41,0 % bolnikov jemalo po dve antiepileptični zdravili, 47,8 % bolnikov pa je jemalo 3 ali več antiepileptikov. Izhodiščni podatki so pokazali blago do zmerno umsko manjrazvitost pri bolnikih, ki so bili stari od 6 do 18 let (s 60-70 točkami pri skupni oceni adaptivnega vedenja in komunikacije, pri oceni sposobnosti izvajanja aktivnosti vsakodnevnega življenja ter pri oceni socializacije).

Rezultati učinkovitosti za primarni cilj opazovanja so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5 Študija EXIST-3 – Delež bolnikov z odzivom glede na pogostnost epileptičnih napadov (primarni cilj opazovanja)

Podatki	Votubia		placebo
	LT ciljna koncentracija 3-7 ng/ml N=117	HT ciljna koncentracija 9-15 ng/ml N=130	
Bolniki z odzivom – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
delež bolnikov z odzivom 95-odstotni IZ ^a	20,3; 37,3	31,5; 49,0	9,2; 22,8
Razmerje obetov (v primerjavi s placebom) ^b	2,21	3,93	
95-odstotni IZ	1,16; 4,20	2,10; 7,32	
vrednost p (v primerjavi s placebom) ^c	0,008	<0,001	
statistična značilnost po Bonferroni-Holmovem izračunu ^d	da	da	
neodzivni bolniki – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a eksaktni 95-odstotni interval zaupanja po Clopper-Pearsonovi metodi

^b razmerje obetov in njegov 95-odstotni interval zaupanja izračunan z logistično regresijo, s stratifikacijo na starostne skupine: razmerje obetov >1 je v prid skupini z everolimusom

^c vrednosti p, izračunane s Cochran-Mantel-Haenszelovim testom, s stratifikacijo na starostne skupine

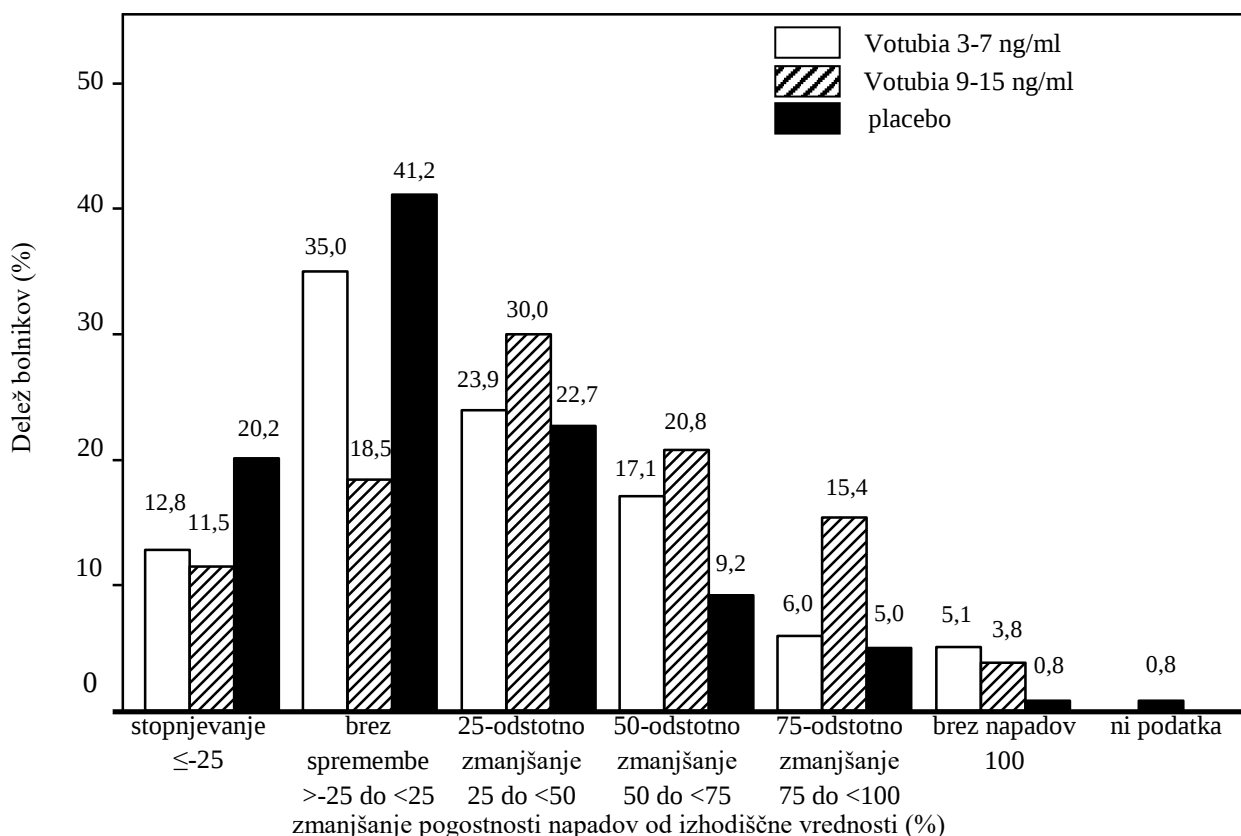
^d skupna raven napake pri družini testov (Family-wise error rate): 2,5 % (za enosmerne teste)

Skladni so tudi rezultati podporne analize mediane odstotnega zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov od izhodiščne vrednosti (drugi primarni cilj opazovanja): 29,3 % (95-odstotni IZ: 18,8; 41,9) v skupini z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo LT, 39,6 % (95-odstotni IZ: 35,0; 48,7) v skupini z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo HT in 14,9 % (95-odstotni IZ: 0,1; 21,7) v skupini s placebom. P-vrednosti superiornosti v primerjavi s placebom so bile 0,003 (LT) in < 0,001 (HT).

Delež bolnikov brez napadov (delež bolnikov, pri katerih so napadi prenehali v času vzdrževalnega obdobja osnovnega dela študije) je bil 5,1 % (95-odstotni IZ: 1,9; 10,8) oziroma 3,8 % (95-odstotni IZ: 1,3; 8,7) v skupinah z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo LT oziroma HT v primerjavi z 0,8 % (95-odstotni IZ: 0,0; 4,6) pri bolnikih v skupini s placebom.

V vseh kategorijah odzivov so opažali večje deleže odzivnih bolnikov v skupinah z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo LT oziroma HT kot v skupini s placebom (slika 1). Poleg tega je bil delež bolnikov, pri katerih je prišlo do stopnjevanja napadov, skoraj dvakrat večji v skupini s placebom kot v skupinah z zdravilom Votubia z izpostavljenostjo LT oziroma HT.

Slika 1 Študija EXIST-3 – Porazdelitev zmanjšanja pogostnosti epileptičnih napadov od izhodiščne vrednosti



Homogen in dosleden učinek everolimusa so opazali pri vseh podskupinah, v katerih so ocenjevali primarne cilje opazovanja za oceno učinkovitosti, in sicer po kategorijah glede na starost (preglednica 6), spol, rasno in etnično pripadnost, vrsto epileptičnih napadov, pogostnost napadov ob izhodišču, število in vrsto sočasno uporabljenih antiepileptikov ter klinično sliko tuberozne skleroze (angiomolipom, SEGA, prisotnost kortikalnih tuberoz). Učinek everolimusa ni bil preučevan pri infantilnih spazmih ali epileptičnih napadih, ki so povezani z Lennox-Gastautovim sindromom, in ni dokazan pri generaliziranih epileptičnih napadih od začetka napada in pri bolnikih brez kortikalnih tuberoz.

Preglednica 6 Študija EXIST-3 – Delež bolnikov z odzivom glede na pogostnost epileptičnih napadov po starosti

starostna kategorija	Votubia		placebo
	LT ciljna koncentracija 3-7 ng/ml N=117	HT ciljna koncentracija 9-15 ng/ml N=130	N=119
<6 let	n=33	n=37	n=34
delež bolnikov z odzivom (95-odstotni IZ) ^a	30,3 (15,6; 48,7)	59,5 (42,1; 75,2)	17,6 (6,8; 34,5)
6 do <12 let	n=37	n=39	n=37
delež bolnikov z odzivom (95-odstotni IZ) ^a	29,7 (15,9; 47,0)	28,2 (15,0; 44,9)	10,8 (3,0; 25,4)
12 do <18 let	n=26	n=31	n=25
delež bolnikov z odzivom (95-odstotni IZ) ^a	23,1 (9,0; 43,6)	32,3 (16,7; 51,4)	16,0 (4,5; 36,1)
≥18 let	n=21	n=23	n=23
delež bolnikov z odzivom (95-odstotni IZ) ^b	28,6 (11,3; 52,2)	39,1 (19,7; 61,5)	17,4 (5,0; 38,8)

^a eksaktni 95-odstotni interval zaupanja po Clopper-Pearsonovi metodi
^b Podatkov o učinkovitosti pri starejših bolnikih ni na voljo.

Ob koncu osnovnega dela študije se je celokupna kakovost življenja bolnikov, starih od 2 leti do manj kot 11 let (glede na povprečne spremembe od izhodiščne vrednosti po rezultatih vprašalnika za oceno kakovosti življenja z epilepsijo v otroštvu [Quality Of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire -QOLCE]), ohranila v obeh skupinah z zdravilom Votubia in tudi v skupini s placebom.

Zmanjšanje pogostnosti epileptičnih napadov se je ohranilo v obdobju ocenjevanja približno 2 leti. Po podatkih analize občutljivosti, ki je upoštevala bolnike, ki so predčasno prekinili zdravljenje z everolimusom, ker niso bili odzivni, so po 1 letu izpostavljenosti everolimusu opazali stopnjo odziva 38,4 % (95-odstotni IZ: 33,4; 43,7), po 2 letih pa 44,4 % (95-odstotni IZ: 38,2; 50,7).

Študija faze III pri bolnikih s SEGA

EXIST-1 (študija CRAD001M2301) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, v kateri so proučevali zdravilo Votubia v primerjavi s placebom pri bolnikih s SEGA ne glede na njihovo starost. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejeli bodisi zdravilo Votubia ali ustrezen placebo. Pogoji za vključitev v študijo je bila najmanj ena lezija SEGA z najdaljšim premerom najmanj 1,0 cm na magnetnoresonančnem (MR) posnetku (na osnovi lokalne radiološke ocene). Dodatni pogoj za vključitev v študijo je bil več zaporednih radioloških izvidov, ki so dokazovali rast SEGA, prisotnost nove lezije SEGA z najdaljšim premerom najmanj 1 cm ali razvoj hidrocefalusa oziroma njegovo poslabšanje.

Primarni cilj opazovanja učinkovitosti je bil delež bolnikov z odzivom subependimskega gigantoceličnega astrocitoma po presoji neodvisnega centralnega pregledovalca radioloških izvidov. Analiza podatkov je bila stratificirana glede na uporabo antiepileptikov, ki inducirajo encime, ob randomizaciji (da/ne).

Ključni sekundarni cilji opazovanja, navedeni v hierarhičnem zaporedju izvajanja preiskav, so vključevali absolutno spremembo pogostnosti vseh epileptičnih dogodkov v času 24-urnega snemanja EEG od izhodišča do 24. tedna, čas do napredovanja SEGA in delež bolnikov z odzivom kožnih sprememb.

Skupno so randomizirali 117 bolnikov, 78 v skupino z zdravilom Votubia in 39 v skupino s placebom. Demografske značilnosti bolnikov, izhodiščne karakteristike bolezni in anamneza predhodnih zdravljenj za zdravljenje SEGA so bile v obeh skupinah večinoma podobne. V celotni populaciji je bilo 57,3 % moških in 93,2 % belcev. Mediana starost bolnikov v celotni populaciji je bila 9,5 let (v skupini z

zdravilom Votubia je bil starostni razpon 1,0 do 23,9 let, v skupini s placebom pa 0,8 do 26,6 let); 69,2 % bolnikov je bilo ob vključitvi starih od 3 do manj kot 18 let; 17,1 % bolnikov je imel ob vključitvi manj kot 3 leta.

Od vključenih bolnikov jih je 79,5 % imelo SEGA obojestransko, 42,7 % jih je imelo najmanj 2 ciljni SEGA leziji, 25,6 % je bilo bolnikov s slabšo rastjo, 9,4 % jih je imelo znake globoke invazije tumorja v parenhim, 6,8 % jih je imelo rentgensko dokazan hidrocefalus in 6,8 % bolnikov je že prej prestalo kirurški poseg zaradi SEGA. 94,0 % jih je imelo ob izhodišču kožne spremembe, 37,6 % pa jih je imelo ciljne lezije ledvičnih angiomiolipomov (najmanj en angiomiolipom z najdaljšim premerom najmanj 1 cm).

Mediano trajanje slepega zdravljenja v študiji je bilo 9,6 meseca (v obsegu od 5,5 do 18,1 meseca) pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Votubia, in 8,3 meseca (v obsegu od 3,2 do 18,3 meseca) pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Rezultati so pokazali, da je bilo zdravilo Votubia boljše od placeba glede primarnega cilja opazovanja: najboljšega skupnega odziva SEGA ($p < 0,0001$). V skupini z zdravilom Votubia je znašal delež bolnikov z odzivom 34,6 % (95-odstotni IZ: 24,2; 46,2), v skupini s placebom pa 0 % (95-odstotni IZ: 0,0; 9,0) (preglednica 7). Poleg tega je pri vseh 8 bolnikih, ki so bili v skupini z zdravilom Votubia in so imeli ob izhodišču rentgensko dokazan hidrocefalus, prišlo do zmanjšanja volumna možganskih prekatov.

Bolniki, ki so se v začetku zdravili s placebom, so lahko ob napredovanju SEGA in po ugotovitvi, da je zdravljenje z everolimusom učinkovitejše od zdravljenja s placebom, prešli na zdravljenje z everolimusom. Vse bolnike, ki so prejeli vsaj en odmerek everolimusa, so spremljali do ukinitve zdravljenja ali do zaključka študije. Ob času končne analize je bilo mediano trajanje izpostavljenosti med vsemi takimi bolniki 204,9 tedna (razpon od 8,1 do 253,7). Ob končni analizi se je delež bolnikov z najboljšim skupnim odzivom SEGA povečal na 57,7 % (95-odstotni IZ: 47,9; 67,0).

V celotnem času trajanja študije pri nobenem bolniku ni bil potreben kirurški poseg zaradi SEGA.

Preglednica 7 EXIST-1 – Odziv SEGA

	primarna analiza ³		končna analiza ⁴	
	Votubia	placebo	vrednost p	Votubia
	N=78	N=39		N=111
delež bolnikov z odzivom SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95-odstotni IZ	24,2; 46,2	0,0; 9,0		47,9; 67,0
Najboljši skupni odziv SEGA - (%)				
odziv	34,6	0		57,7
stabilna bolezen	62,8	92,3		39,6
napredovanje	0	7,7		0
ni mogoče oceniti	2,6	0		2,7

¹ po presoji neodvisnega centralnega pregledovalca radioloških izvidov

² Odzivi SEGA so bili potrjeni s ponovnim slikanjem. Odziv je bil opredeljen kot najmanj 50-odstotno zmanjšanje skupnega volumna lezij SEGA v primerjavi z njihovim izhodiščnim volumnom, odsotnost nedvornega poslabšanja lezij SEGA, ki niso bile ciljne, odsotnost novih lezij SEGA z najdaljšim premerom najmanj 1 cm in odsotnost razvoja hidrocefalusa oziroma poslabšanja hidrocefalusa.

³ Primarna analiza za dvojno slepo obdobje študije.

⁴ Končna analiza je vključevala bolnike, ki so prešli iz placebo skupine; mediano trajanje izpostavljenosti everolimusu je bilo 204,9 tedna.

Ob primarni analizi so opažali podobne učinke zdravljenja v vseh ocenjevanih podskupinah bolnikov (kar pomeni v podskupini z uporabo antiepileptikov, ki inducirajo encime in v podskupini brez uporabe teh zdravil ter v podskupinah po spolu in starosti).

Med dvojno-slepim obdobjem študije je bilo zmanjšanje volumna SEGA opazno v prvih 12 tednih zdravljenja z zdravilom Votubia: pri 29,7 % bolnikov (22/74) je prišlo do najmanj 50-odstotnega zmanjšanja volumna in pri 73,0 % bolnikov (54/74) do najmanj 30-odstotnega zmanjšanja volumna. Zmanjšanje se je ohranjalo, kar je bilo opazno v 24. tednu: pri 41,9 % bolnikov (31/74) je prišlo do najmanj 50-odstotnega zmanjšanja in pri 78,4 % bolnikov (58/74) do najmanj 30-odstotnega zmanjšanja volumna SEGA.

V populaciji, ki je med študijo prejela everolimus (N=111), vključno z bolniki, ki so prešli na everolimus iz skupine, ki je prejela placebo, se je odziv tumorja, ki se je pričel že po 12 tednih zdravljenja, nadaljeval tudi ob kasnejših kontrolah. Delež bolnikov, ki so dosegli vsaj 50-odstotno zmanjšanje volumna SEGA je bil 45,9 % (45/98) v 96. tednu in 62,1% (41/66) v 192. tednu od začetka zdravljenja z everolimusom. Podobno je bil delež bolnikov, ki so dosegli vsaj 30-odstotno zmanjšanje volumna SEGA 71,4 % (70/98) v 96. tednu in 77,3% (51/66) v 192. tednu od začetka zdravljenja z everolimusom.

Analiza prvega ključnega sekundarnega cilja opazovanja (spremembe pogostnosti epileptičnih dogodkov) ni dala prepričljivih rezultatov, pa tudi sicer pozitivnih rezultatov za oba druga sekundarna cilja opazovanja (za čas do napredovanja SEGA in za delež bolnikov z odzivom kožnih sprememb) ni bilo mogoče uvrstiti med formalno statistično značilne.

Mediane vrednosti časa do napredovanja SEGA na osnovi presoje neodvisnega centralnega pregledovalca radioloških izvidov ni bilo mogoče določiti v nobeni od obeh študijskih skupin. Napredovanje bolezni so opažali samo v skupini s placebom (15,4 %; $p=0,0002$). Ocenjeni delež bolnikov brez napredovanja bolezni po 6 mesecih je v skupini z zdravilom Votubia znašal 100 %, v skupini s placebom pa 85,7 %. Dolgoročno spremljanje bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravljenje z everolimusom in bolnikov, ki so bili randomizirani na placebo in so kasneje prešli na zdravljenje z everolimusom, je pokazalo dolgotrajen odziv.

Ob času primarne analize so pri uporabi zdravila Votubia dokazali klinično pomembno izboljšanje glede odziva kožnih sprememb ($p=0,0004$), pri čemer je bil delež bolnikov z odzivom v skupini z zdravilom Votubia 41,7 % (95-odstotni IZ: 30,2; 53,9), v skupini s placebom pa 10,5 % (95-odstotni IZ: 2,9; 24,8). Ob končni analizi se je delež bolnikov z odzivom kožnih sprememb povečal na 58,1% (95-odstotni IZ: 48,1; 67,7).

Študija faze II pri bolnikih s SEGA

Izvedli so prospektivno, odprto študijo faze II z eno samo skupino preiskovancev za oceno varnosti in učinkovitosti zdravila Votubia pri bolnikih s SEGA (študijo CRAD001C2485). Pogoj za vključitev v študijo je bilo več zaporednih radioloških izvidov, ki so dokazovali rast SEGA.

Primarni cilj opazovanja učinkovitosti je bila sprememba volumna subependimskega gigantoceličnega astrocitoma v glavnem 6-mesečnem obdobju zdravljenja po presoji neodvisnega centralnega pregledovalca radioloških izvidov. Po zaključku glavnega obdobja zdravljenja so bolnike lahko vključili v podaljšanje študije, kjer so volumen subependimskega gigantoceličnega astrocitoma ocenjevali vsakih 6 mesecev.

Zdravilo Votubia je skupno prejelo 28 bolnikov, katerih mediana starost je bila 11 let (starih od 3 do 34 let), 61 % jih je bilo moškega spola in 86 % bele rase. Trinajst bolnikov (46 %) je imelo še drugi manjši SEGA, pri čemer jih je bilo 12 lociranih v kontralateralnem ventriklu.

Po 6 mesecih se je volumen primarnega SEGA zmanjšal v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ($p<0,001$ [glejte preglednico 8]). Pri nobenem od bolnikov ni prišlo do razvoja novih lezij, poslabšanja hidrocefalusa ali do zvišanja intrakranialnega tlaka in pri nobenem ni bila potrebna kirurška odstranitev ali drugo zdravljenje SEGA.

Preglednica 8 Časovni potek spreminjanja volumna primarnega SEGA

Volumen SEGA (cm ³)	Neodvisna centralna presoja izvida						
	izhodišče n=28	po 6 mesecih n=27	po 12 mesecih n=26	po 24 mesecih n=24	po 36 mesecih n=23	po 48 mesecih n=24	po 60 mesecih n=23
Začetni volumen tumorja							
povprečje	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(standardna deviacija)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
mediana	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
razpon	0,49 - 14,23	0,31 - 7,98	0,29 - 8,18	0,20 - 4,63	0,22 - 6,52	0,18 - 4,19	0,21 - 4,39
Zmanjšanje od izhodiščne vrednosti							
povprečje		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(standardna deviacija)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
mediana		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
razpon		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
Odstotek zmanjšanja od izhodišča, n (%)							
≥50 %		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30 %		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0 %		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
brez spremembe		0	0	0	0	1 (4,2)	0
povečanje		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Robustnost in enotnost rezultatov primarne analize potrjujejo naslednja dejstva:

- po presoji lokalnih raziskovalcev je prišlo do spremembe volumna primarnega SEGA, in sicer je pri 75,0 % bolnikov prišlo do zmanjšanja tumorja za ≥30 %, pri 39,3 % bolnikov pa za ≥50 % ($p<0,001$);
- po presoji neodvisnega centralnega pregledovalca ($p<0,001$) ali lokalnega raziskovalca ($p<0,001$) je prišlo do spremembe skupnega volumna SEGA.

En bolnik je dosegel vnaprej določen kriterij za uspeh zdravljenja (zmanjšanje volumna SEGA za >75 %), zato so pri njem začasno prekinili uporabo študijskega zdravila, kasneje pa so mu zdravilo spet uvedli, saj je ob naslednji kontroli pri 4,5 mesecih prišlo do ponovne rasti SEGA.

Z dolgotrajnim spremljanjem bolnikov, ki je mediano trajalo 67,8 meseca (v obsegu od 4,7 do 83,2 meseca) so dokazali ohranjeno učinkovitost.

Druge študije

Stomatitis je najpogostejše poročan neželeni učinek pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Votubia (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V študiji v obdobju trženja, z eno študijsko skupino pri postmenopavzalnih bolnicah z napredovalim rakom dojke (N=92), so bolnice na začetku zdravljenja z zdravilom Afinitor (everolimus, 10 mg na dan) skupaj z eksemestanom (25 mg na dan) prejemale lokalno zdravljenje z oralno raztopino z deksametazonom 0,5 mg/5 ml brez alkohola, ki so jo uporabljale kot raztopino za izpiranje ust (4-krat dnevno v prvih 8 tednih zdravljenja), s čimer so želeli zmanjšati pogostnost in izraženost stomatitisa. Po 8 tednih je bila pogostnost stomatitisa stopnje ≥2 2,4 % (n=2/85 bolnic, ki so bile primerne za ocenjevanje), kar je manj kot po historičnih podatkih. Pogostnost stomatitisa stopnje 1 je bila 18,8 % (n=16/85), pri čemer niso poročali o nobenem primeru stomatitisa stopnje 3 ali 4. Celotni varnostni profil v tej študiji se je ujemal z varnostnim profilom everolimusa v okviru

zdravljenja onkoloških bolezni in TSC, razen nekoliko povečane pogostnosti oralne kandidoze, o kateri so poročali pri 2,2 % (n=2/92) bolnic.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Votubia za vse podskupine pediatrične populacije pri angiomiolipomu (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Imetnik dovoljenja za promet je izpolnil načrt pediatričnih raziskav (PIP – Paediatric Investigation Plan) za zdravilo Votubia pri neodzivni epilepsiji v povezavi s TSC. Ta povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil posodobljen z vključitvijo rezultatov študij z zdravilom Votubia pri pediatrični populaciji (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem doseže everolimus najvišjo koncentracijo (C_{max}) mediano 1 uro po dnevnem vnosu odmerkov 5 mg oziroma 10 mg na tešče ali z lažjim obrokom brez vsebnosti maščob. C_{max} je v okviru odmerkov od 5 do 10 mg sorazmerna z višino odmerka. Everolimus je substrat in zmeren zaviralec P-glikoproteina.

Vpliv hrane

Pri zdravih osebah je uživanje obrokov z visoko vsebnostjo maščob zmanjšalo sistemsko izpostavljenost zdravilu Votubia 10 mg tablete (merjeno z AUC) za 22 %, najvišjo koncentracijo v krvi C_{max} pa za 54 %. Obroki z nizko vsebnostjo maščob so zmanjšali AUC za 32 %, C_{max} pa za 42 %.

Pri zdravih osebah, ki so vzele enkratni odmerek 9 mg (3 x 3 mg) zdravila Votubia disperzibilne tablete v obliki suspenzije, je uživanje obrokov z visoko vsebnostjo maščob zmanjšalo AUC za 11,7 %, najvišjo koncentracijo v krvi C_{max} pa za 59,8 %. Obroki z nizko vsebnostjo maščob so zmanjšali AUC za 29,5 %, C_{max} pa za 50,2 %.

Vendar pa hrana, po fazi absorpcije, ni opazno vplivala na spreminjanje koncentracije everolimusa s časom v obdobju 24 ur po odmerku pri nobeni obliki odmerjanja.

Relativna biološka uporabnost/bioekvivalentnost

V študiji relativne biološke uporabnosti je bila AUC_{0-inf} po odmerjanju 5 x 1 mg tablet everolimusa v obliki suspenzije v vodi ekvivalentna odmerjanju 5 x 1 mg tablet everolimusa v obliki celih tablet, C_{max} po odmerjanju 5 x 1 mg tablet everolimusa v obliki suspenzije pa je znašala 72 % vrednosti po odmerjanju 5 x 1 mg tablet everolimusa v obliki celih tablet.

V študiji bioekvivalentnosti je bila AUC_{0-inf} po odmerjanju 5 mg disperzibilnih tablet v obliki suspenzije v vodi ekvivalentna odmerjanju 5 x 1 mg tablet everolimusa v obliki celih tablet, C_{max} po odmerjanju 5 mg disperzibilnih tablet v obliki suspenzije pa je znašala 64 % vrednosti po odmerjanju 5 x 1 mg tablet everolimusa v obliki celih tablet.

Porazdelitev

Razmerje med koncentracijo everolimusa v krvi in v plazmi, ki je v okviru koncentracij od 5 do 5.000 ng/ml odvisno od koncentracije, je od 17 % do 73 %. Pri bolnikih z rakom, ki jemljejo zdravilo Votubia v odmerku 10 mg na dan, je približno 20 % koncentracije everolimusa v celotni krvi omejene na plazmo. Vezava na proteine v plazmi je približno 74-odstotna tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem je volumen porazdelitve 191 l za navidezni centralni prostor in 517 l za navidezni periferni prostor.

Predklinične študije na podganah kažejo:

- na hiter privzem everolimusa v možgane, ki mu sledi počasno odstranjevanje;
- da radioaktivni metaboliti [3H]everolimusa v večji meri ne prehajajo skozi krvno-možgansko pregrado;
- da je prehajanje everolimusa v možgane odvisno od odmerka, kar je skladno s hipotezo o nasičenosti izlivne črpalke, ki se nahaja na endotelijskih celicah možganskih kapilar;
- sočasna uporaba zaviralca P-glikoproteina ciklosporina poveča izpostavljenost everolimusu v možganski skorji, kar je skladno z inhibicijo P-glikoproteina v krvno-možganski pregradi.

Podatkov iz kliničnih študij o porazdelitvi everolimusa v človeških možganih ni. Predklinične študije na podganah so pokazale porazdelitev v možgane tako po intravenski kot po peroralni uporabi.

Biotransformacija

Everolimus je substrat sistema CYP3A4 in P-glikoproteina. Everolimus je glavna oblika, ki so pri človeku prisotne v krvnem obtoku po peroralnem vnosu. Pri človeku so v krvi odkrili šest glavnih metabolitov everolimusa, med njimi tri monohidroksilirane metabolite, dva metabolita s hidrolitično odprtim obročem in en fosfatidil-holinski konjugat everolimusa. Te metabolite so odkrili tudi pri živalskih vrstah, na katerih so izvajali študije toksičnosti. Pokazalo se je, da imajo ti metaboliti približno 100-krat manjšo aktivnost kot sam everolimus. Zato velja, da everolimus prispeva večino skupne farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem je bil povprečni CL/F everolimusa po jemanju odmerka 10 mg na dan 24,5 l/h. Povprečni razpolovni čas izločanja everolimusa je približno 30 ur.

Posebnih študij izločanja pri bolnikih z rakom niso izvajali, so pa na voljo podatki iz študij z bolniki po presaditvi. Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega everolimusa skupaj s ciklosporinom, so 80 % radioaktivnosti prestregli v blatu, 5 % pa se je izločilo z urinom. Matične spojine v urinu ali blatu niso našli.

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja

Po uporabi everolimusa pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem je bila $AUC_{0-\tau}$ v stanju dinamičnega ravnovesja v okviru odmerkov od 5 do 10 mg sorazmerna z višino odmerka. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo v 2 tednih. C_{max} je v okviru odmerkov od 5 do 10 mg sorazmerna z višino odmerka. Do najvišje koncentracije pride v 1 do 2 urah po odmerjanju (t_{max}). V stanju dinamičnega ravnovesja obstaja statistično značilna korelacija med $AUC_{0-\tau}$ in najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Varnost, prenosljivost in farmakokinetične lastnosti zdravila Votubia so ocenjevali v dveh študijah tablet Votubia z enkratnim peroralnim odmerkom pri 8 oziroma 34 odraslih osebah z okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter.

V prvi študiji je bila pri 8 osebah z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) povprečna vrednost AUC everolimusa dvakrat višja od tiste pri 8 osebah z normalnim delovanjem jeter.

V drugi študiji pri 34 osebah z različno stopnjo okvare jeter v primerjavi z običajnimi osebami je pri osebah z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughovi lestvici) prišlo do 1,6-kratnega povečanja izpostavljenosti zdravilu (povečanja AUC_{0-inf}), pri osebah z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) do 3,3-kratnega povečanja in pri osebah s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) do 3,6-kratnega povečanja izpostavljenosti zdravilu.

Farmakokinetični podatki, pridobljeni s simulacijo večkratnega odmerjanja podpirajo priporočila za odmerjanje pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter po Child-Pughovi lestvici.

Glede na rezultate navedenih dveh študij je pri bolnikih z okvaro jeter priporočeno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

V analizi populacijske farmakokinetike 170 bolnikov z napredovalim trdim tumorjem niso ugotovili pomembnega vpliva očistka kreatinina (25-178 ml/min) na CL/F everolimusa. Okvara ledvic po presaditvi organa (z očistkom kreatinina od 11 do 107 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko everolimusa.

Pediatrična populacija

Pri bolnikih s SEGA je bila C_{min} everolimusa približno sorazmerna z višino odmerka v okviru odmerjanja od 1,35 mg/m² do 14,4 mg/m².

Pri bolnikih s SEGA so bile vrednosti geometričnega povprečja C_{min} , normalizirane na enoto odmerjanja mg/m², pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 10 let oziroma 10-18 let, za 54 % oziroma za 40 % nižje od tovrstnih vrednosti pri odraslih (starih več kot 18 let), kar kaže na večji očistek everolimusa pri mlajših bolnikih. Na voljo je malo podatkov pri bolnikih mlajših od 3 let (n=13), ki pa kažejo, da je očistek, normaliziran glede na telesno površino, približno dvakrat višji pri bolnikih z majhno telesno površino (telesna površina 0,556 m²) kot pri odraslih bolnikih. Zato se domneva, da se pri bolnikih, mlajših od 3 let, lahko stanje dinamičnega ravnovesja doseže prej (za priporočila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so stari manj kot 1 leto, farmakokinetike everolimusa niso proučevali, vendar poročajo, da je ob rojstvu aktivnost sistema CYP3A4 zmanjšana in se poveča v prvem letu življenja, kar bi lahko vplivalo na očistek zdravila pri tej skupini bolnikov.

Populacijska farmakokinetična analiza, ki je vključevala podatke 111 bolnikov s SEGA v starosti od 1,0 do 27,4 leta (vključno z 18 bolniki, ki so bili stari od 1 leta do manj kot 3 leta in so imeli telesno površino od 0,42 m² do 0,74 m²), je pokazala, da je na telesno površino normaliziran očistek pri mlajših bolnikih praviloma večji. Simulacija s populacijskim modelom farmakokinetike je pokazala, da je pri bolnikih, ki so stari manj kot 3 leta, za doseganje vrednosti C_{min} v okviru od 5 do 15 ng/ml potreben začetni odmerek 7 mg/m². Iz tega razloga je pri bolnikih s SEGA, ki so stari od 1 leta do manj kot 3 leta, priporočen višji začetni odmerek 7 mg/m² (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih, ki so imeli tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo ter so prejeli zdravilo Votubia disperzibilne tablete, so opazili trend zniževanja C_{min} , normalizirane na višino odmerka (v mg/m²) pri mlajših bolnikih. Mediana vrednost C_{min} pri normalizaciji na višino odmerka v mg/m² je bila nižja pri mlajših starostnih skupinah, kar pomeni, da je bil pri mlajših bolnikih očistek everolimusa (normaliziran na telesno površino) večji.

Pri bolnikih s TSC in neodzivno epilepsijo so koncentracije zdravila Votubia raziskovali pri 9 bolnikih, starih od 1 leta do <2 leti. Bolniki so prejeli odmerek 6 mg/m² (razpon absolutnih odmerkov 1-5 mg), rezultat česar so bile minimalne koncentracije med 2 in 10 ng/ml (mediana vrednost 5 ng/ml; skupno >50 meritev). Podatkov ni na voljo pri bolnikih z epilepsijo, povezano s TSC, ki so mlajši od 1 leta.

Starejši

Pri presoji populacijske farmakokinetike bolnikov z rakom niso zaznali pomembnega vpliva starosti bolnika (od 27 do 85 let) na peroralni očistek everolimusa.

Etnična pripadnost

Peroralni očistek (CL/F) je podoben pri japonskih bolnikih z rakom in pri bolnikih bele rase z rakom, ki imajo podobno stopnjo delovanja jeter. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih črne rase po presaditvi povprečno za 20 % večji.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Pri bolnikih s tuberozno sklerozo in neodzivno epilepsijo je pogojna logistična regresijska analiza podatkov osnovnega dela študije CRAD001M2304 za oceno verjetnosti za odziv z zmanjšanjem pogostnosti napadov glede na časovno normalizirane vrednosti C_{min} (TN-Time Normalized - C_{min}) s stratifikacijo na starostne skupine pokazala, da je dvakrat višja TN- C_{min} povezana z 2,172-kratnim povečanjem (95-odstotni IZ: 1,339; 3,524) obeta za odziv z zmanjšanjem pogostnosti napadov v opazovanem okviru vrednosti TN- C_{min} od 0,97 ng/ml do 16,40 ng/ml. Izhodiščna pogostnost napadov je pomemben napovedni dejavnik za odziv z zmanjšanjem pogostnosti napadov (z razmerjem obetov 0,978 [95-odstotni IZ: 0,959; 0,998]). Ti rezultati se ujemajo z rezultati linearnega regresijskega modela za napoved logaritma absolutne pogostnosti napadov v obdobju vzdrževalnega zdravljenja v osnovnem delu študije, ki so pokazali, da je dvakrat višja TN- C_{min} povezana s statistično značilnim 28-odstotnim zmanjšanjem (95-odstotni IZ: 12 %; 42 %) absolutne pogostnosti napadov. Tako izhodiščna pogostnost napadov kot TN- C_{min} sta statistično pomembna ($\alpha=0,05$) napovedna dejavnika absolutne pogostnosti napadov v linearnem regresijskem modelu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil everolimusa so ocenjevali pri miših, podganah, prašičkih, opicah in kuncih. Glavni tarčni organi so bili reproduktivni sistemi samcev in samic (tubulna degeneracija mod, zmanjšana vsebnost semenčic v obmodkih in atrofija maternice) pri več živalskih vrstah, pri podganah in miših pljuča (pomnožitev alveolarnih makrofagov), pri opicah in prašičkih trebušna slinavka (degranulacija in vakuolizacija eksokrinih celic trebušne slinavke pri opicah in prašičkih ter degeneracija celic Langerhansovih otočkov samo pri opicah) in samo pri podganah oči (motnjave leče v črti sprednje spojnice). Manjše spremembe ledvic so opazili pri podganah (povečanje količine starostnega lipofuscina v tubulnem epitelu, več hidronefroz) in pri miših (poslabšanje že prej prisotnih lezij). Pri opicah in prašičkih ni bilo znakov toksičnih učinkov na ledvice.

Zdi se, da je zdravljenje z everolimusom spontano poslabšalo osnovne bolezni (kronični miokarditis pri podganah, okužbo s coxsackie virusom v plazmi in srcu pri opicah, kokcidijsko infestacijo prebavil pri prašičkih, kožne lezije pri miših in opicah). To so na splošno opazili pri ravneh sistemske izpostavljenosti v okviru terapevtske izpostavljenosti ali nad njo, z izjemo sprememb pri podganah, ki so se pojavljale pod terapevtsko izpostavljenostjo zaradi velike tkivne porazdelitve.

V študiji plodnosti samcev pri podganah je bila pri odmerku 0,5 mg/kg in več prizadeta morfologija mod. Poleg tega je prišlo do zmanjšane motilitete spermijev, zmanjšane števila spermijev in zmanjšane koncentracije testosterona v plazmi pri odmerku 5 mg/kg, ki je znotraj meja terapevtske izpostavljenosti in je povzročil zmanjšanje plodnosti pri samcih. Opažali so znake reverzibilnosti teh sprememb.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso opazili vpliva na plodnost pri samicah, je pa peroralno odmerjanje everolimusa podganjim samicam v odmerkih $\geq 0,1$ mg/kg (kar ustreza približno 4 % vrednosti AUC_{0-24h} pri bolnikih, ki prejemajo odmerek 10 mg dnevno) povzročilo povečano umrljivost zarodkov pred ugnezditvijo.

Everolimus je prehajal skozi posteljico in je bil toksičen za zarodek. Pri podganah je bil everolimus pri sistemske izpostavljenosti pod terapevtsko ravni toksičen za zarodek in plod, kar se je pokazalo s smrtjo in z zmanjšano telesno maso ploda. Pogostost sprememb in malformacij okostja (na primer razcepa prsnice) je bila pri odmerkih 0,3 in 0,9 mg/kg povečana. Pri kuncih se je toksičnost za zarodek kazala s porastom pozne resorpcije.

V študiji toksičnosti na mladih podganah je sistemsko toksično delovanje obsegalo zmanjšano pridobivanje telesne mase in manjše uživanje hrane ter zakasnelo doseganje nekaterih razvojnih mejnikov, pri čemer je po prenehanju odmerjanja prišlo do delnega ali popolnega okrevanja. Z morebitno izjemo za podgane specifično ugotovitev glede leč (kaže, da so mlade živali bolj dovzetne kot starejše), ni videti, da bi bile mlade živali bolj občutljive za neželene učinke everolimusa kot odrasle. Rezultati študije toksičnosti na mladih opicah ne kažejo posebnega toksičnega delovanja.

Študije genotoksičnosti, ki so zajemale za genotoksičnost pomembne cilje opazovanja, niso pokazale znakov klastogenosti ali mutagenosti. Uporaba everolimusa v trajanju do 2 leti ni pokazala onkogenega potenciala pri miših in podganah do najvišjih odmerkov, ki so ustrezali 4,3-kratniku oziroma 0,2-kratniku ocenjene klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen (E321)
magnezijev stearat
laktoza monohidrat
hipromeloza
krospovidon tipa A
manitol
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Votubia 1 mg disperzibilne tablete

2 leti

Votubia 2 mg disperzibilne tablete

3 leta

Votubia 3 mg disperzibilne tablete

3 leta

Votubia 5 mg disperzibilne tablete

3 leta

Stabilnost pripravljene suspenzije je dokazana za obdobje 30 minut, kadar se uporabi brizga za peroralno dajanje, oziroma za obdobje 60 minut, kadar se uporabi majhen kozarec. Suspenzijo je treba zaužiti takoj po pripravi. Če bolnik suspenzije ne zaužije v 30 minutah po pripravi, kadar uporablja brizgo za peroralno dajanje, ali v 60 minutah po pripravi, kadar uporablja majhen kozarec, jo je treba zavreči in pripraviti novo suspenzijo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani enoodmerni pretisni omot iz materialov: aluminij/poliamid/aluminij/PVC, ki vsebuje 10 x 1 disperzibilno tableto.

Votubia 1 mg disperzibilne tablete

Pakiranja vsebujejo 30 x 1 disperzibilno tableto.

Votubia 2 mg disperzibilne tablete

Pakiranja vsebujejo 10 x 1, 30 x 1 ali 100 x 1 disperzibilno tableto.

Votubia 3 mg disperzibilne tablete

Pakiranja vsebujejo 30 x 1 ali 100 x 1 disperzibilno tableto.

Votubia 5 mg disperzibilne tablete

Pakiranja vsebujejo 30 x 1 ali 100 x 1 disperzibilno tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za uporabo in rokovanje z zdravilom

Uporaba brizge za peroralno dajanje

Predpisani odmerek disperzibilnih tablet zdravila Votubia je treba položiti v 10-mililitrsko brizgo za peroralno dajanje z merilnimi oznakami po 1 ml. Skupnega dovoljenega odmerka 10 mg disperzibilnih tablet in količine največ 5 disperzibilnih tablet zdravila Votubia na brizgo se ne sme prekoračiti. Če je potreben višji odmerek ali večje število tablet, je treba pripraviti še eno brizgo. Disperzibilnih tablet se ne sme lomiti ali drobiti. V brizgo je treba potegniti približno 5 ml vode in 4 ml zraka. Napolnjeno brizgo je treba postaviti v vsebnik (z vrhom obrnjenim navzgor) za 3 minute, dokler disperzibilne tablete Votubia ne razpadejo v suspenzijo. Tik pred zaužitjem je treba brizgo petkrat nežno obrniti navzgor in navzdol. Po zaužitju pripravljene suspenzije je treba v isto brizgo potegniti še približno 5 ml vode in 4 ml zraka in z vrtenjem brizge premešati vsebino, da se porazdelijo še preostali delci. Zaužiti je treba celotno vsebino brizge.

Uporaba majhnega kozarca

Disperzibilne tablete zdravila Votubia v predpisanem odmerku je treba položiti v majhen kozarec (največ 100-mililitrski), v katerem je že približno 25 ml vode. Skupnega dovoljenega odmerka 10 mg disperzibilnih tablet Votubia in količine največ 5 disperzibilnih tablet na kozarec se ne sme prekoračiti. Če je potreben višji odmerek ali večje število tablet, je treba pripraviti še en kozarec. Tablet se ne sme lomiti ali drobiti. Vsebino je treba pustiti tri minute, da nastane suspenzija. Vsebino je treba nežno premešati z žličko in jo takoj nato zaužiti. Po zaužitju pripravljene suspenzije je treba doliti 25 ml vode in vsebino premešati z isto žličko, da se porazdelijo še preostali delci. Zaužiti je treba celotno vsebino kozarca.

Celotna navodila z ilustracijami so prikazana na koncu navodila za uporabo pod naslovom "Navodila za uporabo".

Pomembne informacije za negovalce

Ni znano, v kolikšni meri se everolimus absorbira v primeru lokalne izpostavljenosti zdravilu, zato je treba negovalce opozoriti, naj se izogibajo stiku s suspenzijo. Pred pripravljanjem suspenzije in po njem si je treba temeljito umiti roke.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Votubia 1 mg disperzibilne tablete

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg disperzibilne tablete

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg disperzibilne tablete

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg disperzibilne tablete

EU/1/11/710/014-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. september 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 23. julij 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. junij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.