

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 2,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletki zawiera 74 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „LCL” na jednej stronie i nadrukiem „NVR” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Naczyniakiomięśniakotłuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakiomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego.

Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakiomięśniakotłuszczaka.

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Votubia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC i monitorowaniu stężenia terapeutycznego leku.

Dawkowanie

Naczyniakomiesniakotłuszczak nerki związany z TSC

Zalecana dawka produktu leczniczego Votubia wynosi 10 mg raz na dobę.

Postępowanie w przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia lub ciężkich działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia produktem leczniczym Votubia. Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki, sugerowana dawka jest o ok. 50% mniejsza niż podawana wcześniej dawka dobową (patrz punkt 4.4).

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące zmniejszania dawki, przerwania lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Votubia w przypadku działań niepożądanych. Podano również odpowiednie ogólne zalecenia dotyczące postępowania. Plan postępowania z każdym pacjentem powinien opierać się na ocenie klinicznej dokonanej przez lekarza prowadzącego oraz indywidualnej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Votubia i postępowania w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie¹	Zalecenia dotyczące dostosowania² dawki produktu leczniczego Votubia i postępowania
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	1. stopnia Tylko w przypadku zmian radiograficznych bez objawów klinicznych	Brak konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta.
	2. stopnia Objawowe, nie zakłócające ADL ³	Rozważyć przerwanie leczenia, wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Przerwać leczenie, jeśli powrót do normy nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.
	3. stopnia Objawowe, zakłócające ADL ³ ; wskazane podanie tlenu	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
	4. stopnia Zagrażające życiu, wymaga wspomagania oddechu	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia, wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Zapalenie jamy ustnej	1. stopnia Minimalne objawy, normalna dieta	Brak konieczności dostosowania dawki. Zastosować płukanie jamy ustnej roztworem bez zawartości alkoholu lub roztworem soli (0,9%) kilka razy na dobę.
	2. stopnia Objawowe, ale może jeść i połykać zmodyfikowaną dietę	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie zapalenia jamy ustnej osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Stosować miejscowe leki przeciwbólne do jamy ustnej (np. benzokainę, aminobenzoesan butylu, chlorowoderek tetrakainy, mentol) z miejscowymi kortykosteroidami lub bez (tj. pastą do jamy ustnej zawierającą triamcynolon). ⁴
	3. stopnia Objawowe oraz może jeść i połykać	Okresowo przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Stosować miejscowe leki przeciwbólne do jamy ustnej (np. benzokainę, aminobenzoesan butylu, chlorowoderek tetrakainy, mentol) z miejscowymi kortykosteroidami lub bez (tj. pastą do jamy ustnej zawierającą triamcynolon). ⁴
	4. stopnia Objawy związane z konsekwencjami zagrażającymi życiu	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.
Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolizmu)	1. stopnia	Jeśli działania toksyczne są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	2. stopnia	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta. Jeśli objawy toksyczności stają się nietolerowane, należy okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce.
	3. stopnia	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
	4. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia metabolizmu (np. hiperglikemia dyslipidemia)	1. stopnia	Brak konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	2. stopnia	Brak konieczności dostosowania dawki. Zastosować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	3. stopnia	Okresowo przerwać podawanie leku. Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Zastosować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	4. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.
¹	Stopniowanie nasilenia objawów: 1 = objawy łagodne; 2 = objawy umiarkowane; 3 = objawy ciężkie; 4 = objawy zagrażające życiu.	
²	W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, sugerowana dawka jest o około 50% mniejsza od dawki wcześniej podawanej pacjentowi.	
³	Aktywność codzienna (ADL)	
⁴	W leczeniu zapalenia jamy ustnej należy unikać stosowania środków zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod oraz pochodne tymianku, ponieważ mogą one spowodować pogłębienie owrzodzeń.	

SEGA w przebiegu TSC

Uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego może wymagać ustalania dawki leku. Dawki tolerowane i skuteczne różnią się u poszczególnych pacjentów. Równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych może wpływać na metabolizm ewerolimusu i przyczyniać się do występowania tych różnic (patrz punkt 4.5).

W Tabeli 2 przedstawiono zalecane dawki początkowe produktu leczniczego Votubia dla pacjentów z SEGA.

Tabela 2 Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Votubia dla pacjentów z SEGA

Powierzchnia ciała (pc.)	Początkowa dawka dobową
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 do 2,1 m^2	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dawkę dobową można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie w zależności od tolerancji. Dawkę produktu leczniczego Votubia należy zmniejszyć, jeśli minimalne stężenie wynosi powyżej 15 ng/ml.

Objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Votubia z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA, odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję.

Postępowanie w przypadku wystąpienia ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia (patrz punkt 4.4). Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki u pacjenta przyjmującego lek w dawce 2,5 mg na dobę, należy rozważyć podawanie dawki leku co drugi dzień.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

U pacjentów z SEGA **konieczne** jest monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody. Minimalne stężenia należy oceniać po około 2 tygodniach leczenia, po wszelkich zmianach dawki, po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów lub inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5) lub po wszelkich zmianach stanu wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) (patrz niżej Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i punkt 5.2).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody jest **opcją** do rozważenia u pacjentów leczonych z powodu naczyniakomięśniakotłuszczaka w przebiegu TSC (patrz punkt 5.1) po rozpoczęciu lub wprowadzeniu zmian w leczeniu skojarzonym z induktorami bądź inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 4.5) oraz po jakiegokolwiek zmianie czynności wątroby (w skali Child-Pugh) (patrz niżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu TSC bez SEGA. Brak dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 3 lat z SEGA w przebiegu TSC. Brak dostępnych danych.

Potencjalny wpływ na opóźnienie wzrostu/rozwoju w przypadku długotrwałego leczenia nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Zalecenia dotyczące dawek stosowanych u dzieci z SEGA w wieku 3 lat i starszych są takie same jak zalecenia dla dorosłych z SEGA.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci z chorobą nowotworową. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh): zalecana dawka wynosi 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh): zalecana dawka wynosi 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): produkt leczniczy Votubia jest zalecany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. W takim przypadku nie wolno stosować dawki większej niż 2,5 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Należy dostosować dawkę leku, jeśli stan wątroby pacjenta (oceniany w skali Child-Pugh) ulegnie zmianie podczas leczenia.

Pacjenci z SEGA w przebiegu TSC:

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh): 75% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh): 25% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): lek nie jest zalecany.

Stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oznaczyć po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub po każdej zmianie stanu wątroby (wg skali Child-Pugh). Dawkę leku należy stopniowo zmieniać tak, aby uzyskać minimalne stężenie wynoszące 3 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć dla podniesienia najmniejszego stężenia leku w zakresie wartości referencyjnych w celu uzyskania optymalnej skuteczności, w zależności od tolerancji. Jeśli stężenie wynosi poniżej 3 ng/ml dawkę dobową można zwiększyć o 2,5 mg, w zależności od tolerancji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w wieku < 18 lat:

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku < 18 lat z SEGA w przebiegu TSC i zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Votubia musi być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Votubia w postaci tabletek połyka się w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, produkt leczniczy Votubia można całkowicie rozpuścić w szklance z około 30 ml wody mieszając delikatnie, tuż przed przyjęciem leku. Po wypiciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie rozpuszczone w takiej samej objętości wody i następnie wypite (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc to objaw wspólny dla wszystkich pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) bardzo często opisywano u pacjentów przyjmujących ewerolimus w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub o nasileniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Votubia można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można rozpocząć ponowne podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o 50% mniejszej od dawki poprzedniej.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Można rozpocząć ponowne podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o 50% mniejszej od dawki uprzednio podawanej, w zależności od indywidualnych okoliczności klinicznych.

Zakażenia

Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących ewerolimus z powodów onkologicznych występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Votubia, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Votubia.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Votubia, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Krwotok

U pacjentów leczonych ewerolimusem ze wskazań onkologicznych zgłaszano poważne przypadki krwotoku, niektóre z nich zakończone zgonem. Nie zgłoszono żadnego przypadku poważnego krwotoku nerkowego u pacjentów z TSC.

Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania substancji czynnych, o których wiadomo, że wpływają na czynność płytek krwi lub mogą zwiększać ryzyko krwotoku, jak również u pacjentów z incydentami krwawienia w wywiadzie. Osoby wykonujące zawód medyczny i sami pacjenci powinni przez cały okres leczenia zachować czujność wobec przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia, zwłaszcza, jeśli istnieją czynniki ryzyka krwotoku.

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia. Zaleca się także monitorowanie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi, oraz możliwość jednoczesnego podania leków obniżających stężenie lipidów we krwi (patrz także Tabela 1 w punkcie 4.2).

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) białka wielolekowej oporności (PgP) z produktem leczniczym Votubia. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, może być wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Votubia (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów:

- z **naczyniakiem/niakotłuszczakiem nerki** w przebiegu TSC oraz jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- **w wieku ≥ 18 lat z SEGA** i jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- **w wieku < 18 lat z SEGA** i jednocześnie występującymi zaburzeniami czynności wątroby (A, B i C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to objaw wspólny dla pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Votubia. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Votubia w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 3 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 3 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
<i>Silne inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worykonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indynawir, nelfinawir		

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	<i>Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:</i>
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	U pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg lub 2,5 mg na dobę. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami między pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	<i>Pacjenci z SEGA związanym z TSC:</i> U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, dawkę dobową należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze zmniejszenie dawki może być wymagane w celu kontrolowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po około 2 tygodniach od rozpoczęcia podawania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. Jeżeli podawanie umiarkowanego inhibitora zostanie zakończone, należy ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce sprzed włączenia do leczenia umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ponownie ocenić po około 2 tygodniach (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.

Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Votubia z silnymi induktorami CYP3A4.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	<p><i>Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:</i></p> <p>Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Votubia z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Votubia z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4. i 8. dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Votubia spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Nie ma jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Votubia należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).</p> <p><i>Pacjenci z SEGA związanym z TSC:</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących równocześnie silne induktory CYP3A4 może zajść konieczność zwiększenia dawki produktu leczniczego Votubia w celu osiągnięcia takiej samej ekspozycji jak u pacjentów nie przyjmujących silnych induktorów. Dawkowanie powinno być dostosowane w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dobową dawkę można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie sprawdzając stężenie minimalne i oceniając tolerancję przed zwiększeniem dawki. Jeżeli podawanie silnego induktora zostanie zakończone, należy powrócić do podawania produktu leczniczego Votubia w dawce sprzed włączenia do leczenia silnego induktora CYP3A4. Minimalne stężenie ewerolimusy należy ocenić ponownie po około 2 tygodniach (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	

Dziurawiec (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	Podczas leczenia produktem leczniczym Votubia nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.
---	--	--

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie; dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych substancji będących substratami CYP3A4 i (lub) PgP.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Votubia. Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, śwince, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, we wstrzyknięciu lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, zupełną abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną, i (lub) podwiązanie jajników/nasieniowodów) w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem. Ewerolimus nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u kobiet obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH) (patrz również punkt 5.3 niekliniczne obserwacje męskiego i żeńskiego układu rozrodczego). W oparciu o ustalenia niekliniczne, płodność mężczyzn może być zagrożona podczas leczenia ewerolimusem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Votubia będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Votubia oparty jest na dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach III fazy kontrolowanych placebo oraz badaniu II fazy.

- EXIST-2 (CRAD001M2302): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniem ewerolimusu (n=79) w porównaniu z placebo (n=39) u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki (n=113) lub sporadyczną limfangioleiomiomatozą (LAM) i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki (n=5). Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 48,1 tygodni (zakres od 2 do 115) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Votubia oraz 45,0 tygodni (zakres od 9 do 115) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono wyraźnej różnicy między dwiema grupami leczenia w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych (2,5% w grupie ewerolimusu w porównaniu do 2,6% w grupie placebo).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z ewerolimusem (n=78) w porównaniu z placebo (n=39) u pacjentów z TSC i SEGA, niezależnie od wieku. Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 52,2 tygodnie (zakres od 24 do 89) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia oraz 46,6 tygodni (zakres od 14 do 88) u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- CRAD001C2485: było to prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SEGA (n=28). W chwili ostatniego odcięcia danych do analizy, 16 z 28 pacjentów z SEGA otrzymywało ewerolimus przez ≥ 45 miesięcy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania $\geq 1\%$) były zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenia i brak miesiączki. Stopnie nasilenia według CTCAE w wersji 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych pochodzących od pacjentów leczonych ewerolimusem w trzech badaniach z TSC (w tym zarówno w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i otwartej przedłużonej fazy badania). Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłoszone w badaniach z TSC

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Bardzo często Zakażenia ^{a,*}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często Małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipercholesterolemia
Często	Hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drgawki, ból głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	Agresja
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Niezbyt często	Zapalenie płuc ^b
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^c
Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie dziąseł, ból brzucha, wzdęcia, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka ^d , trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, świąd, łysienie
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Białkomocz*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Brak miesiączkowania, wzrost stężenia hormonu luteinizującego, nieregularna menstruacja, opóźniona menstruacja, krwotok miesiączkowy, krwotok z pochwy, torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia, gorączka, drażliwość
Niezbyt często	Zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
*	Patrz również „Opis wybranych działań niepożądanych” niżej.
a	W tym wszystkie zdarzenia uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęstszych z nich należą zakażenia górnych dróg oddechowych (14%), zapalenie zatok (7%), zapalenie ucha środkowego (7%), zapalenie części nosowej gardła (5%), a dodatkowo jeden przypadek zakażenia wirusem półpaśca (0,4%).
b	W tym śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczności ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych.
c	W tym owrzodzenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł, zapalenie języka i owrzodzenie warg.
d	W tym rumień, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym przypadków prowadzących do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (w tym przypadków prowadzących do zgonu), białkomoczem i zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych ewerolimus był związany z występowaniem krwotoku. W rzadkich przypadkach, u pacjentów onkologicznych zdarzenia te kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4). Nie zgłaszano poważnych przypadków krwotoku nerkowego u pacjentów z TSC.

Inne istotne działania niepożądane obserwowane dodatkowo w badaniach klinicznych z obszaru onkologii oraz w spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu to niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zaburzenia gojenia się ran oraz hiperglikemia.

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy, 22 z 28 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18 roku życia. Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych będą takie same jak u pacjentów dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję w populacji pacjentów dorosłych.

W przypadku podejrzenia przedawkowania ewerolimus należy oznaczyć stężenie produktu leczniczego we krwi. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające. Uważa się, że ewerolimus nie podlega dializie w znaczącym stopniu (w ciągu 6 godzin hemodializy zostało usunięte mniej niż 10%).

Dzieci i młodzież

Ograniczona liczba dzieci podlegała ekspozycji na dawki większe niż 10 mg/m² pc./dobę. W wymienionych przypadkach nie obserwowano objawów ostrej toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Dwa główne regulatory szlaku sygnałowego mTORC1 to geny supresorowe TSC1 i TSC2 (kompleks stwardnienia guzowatego 1 i 2). Utrata TSC1 lub TSC2 prowadzi do zwiększonej ilości białka rheb-GTP, GTPazy należącej do rodziny białek ras, która bierze udział w reakcjach z kompleksem mTORC1 powodując jego aktywację. Aktywacja mTORC1 prowadzi do uruchomienia szlaku przekazywania sygnałów znajdującego się poniżej kinazy, m.in. aktywacji kinaz S6. W stwardnieniu guzowatym, mutacja dezaktywująca w genie TSC1 lub TSC2 prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie. Mutacje TSC1 stanowią 20-25% wszystkich zidentyfikowanych mutacji, a mutacje TSC2 to pozostałe mutacje.

W neuronalnym modelu TSC myszy, w którym gen TSC1 jest usuwany z większości neuronów w czasie rozwoju kory mózgowej, ewerolimus przedłużał średni czas przeżycia z 33 dni do ponad 100 dni oraz wyraźnie poprawiał zachowanie, fenotyp i przyrost masy ciała. Następowala penetracja mózgu, kumulacja w miarę powtarzania leczenia w czasie oraz skuteczne zmniejszenie stężenia fosforylowanego białka S6, które jest położonym niżej markerem mTORC1. Leczenie skutkowało poprawą w zakresie zmian w neurofilamentach, mielinizacji oraz powiększenia komórek, pomimo, że neurony nadal posiadały cechy dysplazji, i stwierdzano tylko niewielkie zmiany gęstości i długości wypustek komórek dendrytycznych. Uderzający jest fakt, że u myszy, którym podawano ewerolimus jedynie przez 23 dni (po urodzeniu, dni 7-30) obserwowano trwałą zmianę fenotypu, a mediana czasu przeżycia wyniosła 78 dni. Podsumowując, ewerolimus jest wysoce skuteczny w leczeniu opisanego neuronalnego modelu TSC, a jego działanie można przypisać wpływowi na mTORC1 i szlak przekazywania sygnałów Akt, a tym samym wpływowi na rozmiar komórek i mielinizację. Pomimo, że należy zachować ostrożność, z badań wynika, że ewerolimus może korzystnie wpływać na leczenie zmian w mózgu w przebiegu TSC, m.in. napadów zgięciowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany z TSC

EXIST-2 (badanie CRAD001M2302), randomizowane, kontrolowane badanie III fazy zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki. Wymaganym kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej jednej zmiany o typie naczyniakomięśniakotłuszczaka o najdłuższej średnicy ≥ 3 cm określonej w badaniu TK/MRI (na podstawie oceny miejscowej pracowni radiologicznej).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka, określany przez centralną pracownię radiologiczną. Analizę stratyfikowano z uwzględnieniem zastosowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED) w chwili randomizacji (tak/nie).

Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał czas do progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka oraz wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do zmian skórnych.

Łącznie zrandomizowano 118 pacjentów, 79 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia w dawce 10 mg na dobę i 39 do grupy placebo. Mediana wieku pacjentów wyniosła 31 lat (zakres: 18 do 61 lat; w chwili włączenia do badania 46,6% pacjentów miało mniej niż 30 lat), 33,9% stanowili mężczyźni i 89,0% było rasy kaukaskiej. Spośród pacjentów włączonych do badania u 83,1% występowały naczyniakomięśniakotłuszczaki ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), u 78,0% pacjentów stwierdzono obustronne naczyniakomięśniakotłuszczaki a u 39,0% wykonano wcześniej embolizację nerki/nefrektomię; u 96,6% pacjentów w chwili rozpoczynania badania stwierdzano zmiany skórne, a u 44,1% występowały docelowe SEGA (przynajmniej jeden SEGA o najdłuższej średnicy ≥ 1 cm).

Wyniki badania wykazały, że pierwszorzędowy cel, którym była najlepsza całkowita odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka został osiągnięty w odniesieniu do wskaźników odpowiedzi wynoszących 41,8% (95% CI: 30,8; 53,4) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$) (Tabela 5).

Tabela 5 **EXIST-2 – Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka**

	Votubia n=79	Placebo n=39	Wartość p
Analiza pierwotna			
Wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka^{1,2} – %	41,8	0	<0,0001
95% CI	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	
Najlepsza całościowa odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka – %			
Odpowiedź	41,8	0	
Stabilizacja choroby	40,5	79,5	
Progresja	1,3	5,1	
Ocena nie jest możliwa	16,5	15,4	
¹	Według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej		
²	Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź zdefiniowano jako: $\geq 50\%$ zmniejszenie sumarycznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka względem stanu wyjściowego oraz dodatkowo brak nowego naczyniakomięśniakotłuszczaka o wymiarze ≥ 1 cm w najdłuższej średnicy oraz brak zwiększenia objętości nerek o $> 20\%$ względem nadiru oraz brak krwawienia ≥ 2 stopnia związanego z obecnością naczyniakomięśniakotłuszczaka.		

Analogiczne efekty leczenia w odniesieniu do odsetka odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka były obserwowane we wszystkich ocenianych podgrupach (tj. w podgrupie stosującej EIAED w porównaniu z pacjentami niestosującymi EIAED, w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć, wiek i rasę).

Zmniejszenie się naczyniakomięśniakotłuszczaka było widoczne w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Votubia: u 75,7% pacjentów odnotowano zmniejszenie o $\geq 30\%$, a u 41,9% odnotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ podczas pierwszej oceny radiologicznej. Trwałe odpowiedzi były wyraźne w kolejnych punktach czasowych: w 24. tygodniu u 80,3% pacjentów odnotowano $\geq 30\%$ zmniejszenie, a u 54,9% zmniejszenie wyniosło $\geq 50\%$.

Mediana czasu do wystąpienia progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka wyniosła 11,4 miesięcy w grupie placebo, a w grupie ewerolimusu nie została osiągnięta (HR 0,08; 95% CI: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Progresję obserwowano u 3,8% pacjentów w grupie ewerolimusu w porównaniu do 20,5% w grupie placebo. Szacowany wskaźnik braku progresji wyniósł 98,4% w grupie ewerolimusu oraz 83,4% w grupie placebo.

Obserwowane odsetki odpowiedzi ze strony zmian skórnych wyniosły 26,0% (95% CI: 16,6; 37,2) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia oraz 0% (95% CI: 0,0; 9,5) w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0002$).

Nie wykazano istnienia dalszych korzyści klinicznych takich jak złagodzenie objawów związanych z chorobą lub zmniejszenie poważnego ryzyka.

Analiza *post hoc* podgrup badania EXIST-2 (badanie CRAD001M2302) wykazała, że odsetek odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka był zmniejszony poniżej progu 5 ng/ml (Tabela 6).

Tabela 6 EXIST-2 – Odsetki odpowiedzi ze strony naczyniakomięśniakotłuszczaka w zależności od stężenia C_{min} uśrednionego w czasie

C_{min} uśrednione w czasie	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi	95% przedział ufności
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Różnica ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Różnica to „ ≤ 5 ng/ml” minus „ > 5 ng/ml”

SEGA w przebiegu TSC

Przeprowadzono prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Do udziału w badaniu konieczne było radiologiczne potwierdzenie wzrostu SEGA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy.

Podsumowując, 28 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Votubia; mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34); 61% osób badanych było płci męskiej; 86% osób badanych należało do rasy kaukaskiej. U 13 (46%) pacjentów stwierdzono wtórne mniejsze SEGA, w tym 12 guzów położonych w komorze po stronie przeciwnej.

Pierwotna objętość SEGA zmniejszyła się w 6. miesiącu w porównaniu do rozmiarów wyjściowych ($p < 0,001$ [patrz Tabela 7]). U żadnego pacjenta nie obserwowano powstawania nowych zmian, nasilenia wodogłowia lub zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Żaden pacjent nie wymagał chirurgicznego usunięcia SEGA lub innego rodzaju leczenia z powodu SEGA.

Tabela 7 Zmiana pierwotnej objętości SEGA w czasie

Objętość SEGA (cm ³)	Pomiar początkowy n=28	Niezależna ocena centralna				
		3 miesiące n=26	6 miesięcy n=27	12 miesięcy n=26	18 miesięcy n=18	24 miesiące n=8
Mediana	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Zakres	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,33-5,20	0,33-3,66
Zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym						
Mediana		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Zakres		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Procentowe zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym, n (%)						
$\geq 50\%$		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
$\geq 30\%$		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
$> 0\%$		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Brak zmian		0	0	0	1 (6)	0
Wzrost guza w odniesieniu do pomiaru początkowego		1 (4)	0	0	1 (6)	0

Znaczenie i spójność wyników pierwszej analizy zostały potwierdzone

- zmianą objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ($p < 0,001$); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$;
- zmianą całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ($p < 0,001$) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ($p < 0,001$).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Europejska Agencja Leków

- uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z naczyńniakomięśniakotłuszczakiem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).
- wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z gwiaździakiem podwyżściótkowym olbrzymiokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na produkt leczniczy Votubia w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu C_{max} o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a C_{max} o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Votubia w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 L dla kompartmentu centralnego i 517 L dla kompartmentu obwodowego.

Biotransformacja

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całość aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusu po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 L/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po zabiegach przeszczepienia. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnano w ciągu dwóch tygodni. Wartości C_{max} są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. T_{max} występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka produktu leczniczego Votubia były oceniane w badaniu z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu 34 dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. AUC_{0-inf}) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku podtrzymują zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimusu. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepieniu (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimusu u pacjentów po przebytych przeszczepieniu.

Dzieci i młodzież

W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z SEGA w przebiegu TSC minimalne stężenia w stanie stacjonarym u tego samego pacjenta były proporcjonalne do dawki po dawkach dobowych z zakresu od 1,5 do 14,6 mg/m² pc.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimusu podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepieniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusu oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Coxsackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona po dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; po 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te mieszczą się w zakresie terapeutycznym i ograniczają płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla zarodka i płodu po ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło po dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na zarodki objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

Objawy toksyczności ogólnoustrojowej w badaniach nad toksycznym wpływem na młode szczury obejmowały mniejszy przyrost masy ciała, zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu oraz opóźnienie wystąpienia kluczowych momentów rozwojowych; objawy ustępowały całkowicie lub częściowo po przerwaniu podawania produktu leczniczego. Wydaje się, że nie ma znaczących różnic dotyczących wrażliwości młodych zwierząt na działania niepożądane ewerolimusu w porównaniu z dorosłymi, prawdopodobnie z wyjątkiem zmian w soczewce charakterystycznych dla szczurów (młode zwierzęta wydają się bardziej podatne). Badania dotyczące toksyczności z udziałem młodych małp nie wykazały znaczących objawów toksyczności. Potencjalny wpływ na opóźnienie wzrostu/rozwoju w przypadku długotrwałego leczenia pacjentów z SEGA nie jest znany.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimusu myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet po największych dawkach, będących odpowiednio 4,3 i 0,2 razy większymi od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamid/aluminium/PVC zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 10, 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/710/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 wrzesień 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 wrzesień 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 5 mg ewerolimusu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletki zawiera 149 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą „5” na jednej stronie i nadrukiem „NVR” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego.

Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka.

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Votubia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC i monitorowaniu stężenia terapeutycznego leku.

Dawkowanie

Naczyniakomiesięniakotłuszczak nerki związany z TSC

Zalecana dawka produktu leczniczego Votubia wynosi 10 mg raz na dobę.

Postępowanie w przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia lub ciężkich działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia produktem leczniczym Votubia. Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki, sugerowana dawka jest o ok. 50% mniejsza niż podawana wcześniej dawka dobową (patrz punkt 4.4).

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące zmniejszania dawki, przerwania lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Votubia w przypadku działań niepożądanych. Podano również odpowiednie ogólne zalecenia dotyczące postępowania. Plan postępowania z każdym pacjentem powinien opierać się na ocenie klinicznej dokonanej przez lekarza prowadzącego oraz indywidualnej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Votubia i postępowania w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie¹	Zalecenia dotyczące dostosowania² dawki produktu leczniczego Votubia i postępowania
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	1. stopnia Tylko w przypadku zmian radiograficznych bez objawów klinicznych	Brak konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta.
	2. stopnia Objawowe, nie zakłócające ADL ³	Rozważyć przerwanie leczenia, wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Przerwać leczenie, jeśli powrót do normy nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.
	3. stopnia Objawowe, zakłócające ADL ³ ; wskazane podanie tlenu	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
	4. stopnia Zagrażające życiu, wymaga wspomagania oddechu	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia, wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Zapalenie jamy ustnej	1. stopnia Minimalne objawy, normalna dieta	Brak konieczności dostosowania dawki. Zastosować płukanie jamy ustnej roztworem bez zawartości alkoholu lub roztworem soli (0,9%) kilka razy na dobę.
	2. stopnia Objawowe, ale może jeść i połykać zmodyfikowaną dietę	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie zapalenia jamy ustnej osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Stosować miejscowe leki przeciwbólowe do jamy ustnej (np. benzokainę, aminobenzoesan butylu, chlorowoderek tetrakainy, mentol) z miejscowymi kortykosteroidami lub bez (tj. pastą do jamy ustnej zawierającą triamcynolon). ⁴
	3. stopnia Objawowe oraz może jeść i połykać	Okresowo przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Stosować miejscowe leki przeciwbólowe do jamy ustnej (np. benzokainę, aminobenzoesan butylu, chlorowoderek tetrakainy, mentol) z miejscowymi kortykosteroidami lub bez (tj. pastą do jamy ustnej zawierającą triamcynolon). ⁴
	4. stopnia Objawy związane z konsekwencjami zagrażającymi życiu	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.
Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolizmu)	1. stopnia	Jeśli działania toksyczne są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	2. stopnia	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta. Jeśli objawy toksyczności stają się nietolerowane, należy okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce.
	3. stopnia	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
	4. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia metabolizmu (np. hiperglikemia dyslipidemia)	1. stopnia	Brak konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	2. stopnia	Brak konieczności dostosowania dawki. Zastosować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	3. stopnia	Okresowo przerwać podawanie leku. Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Zastosować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	4. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.

⁵ Stopniowanie nasilenia objawów: 1 = objawy łagodne; 2 = objawy umiarkowane; 3 = objawy ciężkie; 4 = objawy zagrażające życiu.

⁶ W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, sugerowana dawka jest o około 50% mniejsza od dawki wcześniej podawanej pacjentowi.

⁷ Aktywność codzienna (ADL)

⁸ W leczeniu zapalenia jamy ustnej należy unikać stosowania środków zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod oraz pochodne tymianku, ponieważ mogą one spowodować pogłębienie owrzodzeń.

SEGA w przebiegu TSC

Uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego może wymagać ustalania dawki leku. Dawki tolerowane i skuteczne różnią się u poszczególnych pacjentów. Równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych może wpływać na metabolizm ewerolimusu i przyczyniać się do występowania tych różnic (patrz punkt 4.5).

W Tabeli 2 przedstawiono zalecane dawki początkowe produktu leczniczego Votubia dla pacjentów z SEGA.

Tabela 2 Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Votubia dla pacjentów z SEGA

Powierzchnia ciała (pc.)	Początkowa dawka dobową
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 do 2,1 m^2	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dawkę dobową można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie w zależności od tolerancji. Dawkę produktu leczniczego Votubia należy zmniejszyć, jeśli minimalne stężenie wynosi powyżej 15 ng/ml.

Objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Votubia z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA, odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję.

Postępowanie w przypadku wystąpienia ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia (patrz punkt 4.4). Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki u pacjenta przyjmującego lek w dawce 2,5 mg na dobę, należy rozważyć podawanie dawki leku co drugi dzień.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

U pacjentów z SEGA **konieczne** jest monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody. Minimalne stężenia należy oceniać po około 2 tygodniach leczenia, po wszelkich zmianach dawki, po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów lub inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5) lub po wszelkich zmianach stanu wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) (patrz niżej Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i punkt 5.2).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody jest **opcją** do rozważenia u pacjentów leczonych z powodu naczyńniakomięśniakotłuszczaka w przebiegu TSC (patrz punkt 5.1) po rozpoczęciu lub wprowadzeniu zmian w leczeniu skojarzonym z induktorami bądź inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 4.5) oraz po jakiegokolwiek zmianie czynności wątroby (w skali Child-Pugh) (patrz niżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z naczyńniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu TSC bez SEGA. Brak dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 3 lat z SEGA w przebiegu TSC. Brak dostępnych danych.

Potencjalny wpływ na opóźnienie wzrostu/rozwoju w przypadku długotrwałego leczenia nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Zalecenia dotyczące dawek stosowanych u dzieci z SEGA w wieku 3 lat i starszych są takie same jak zalecenia dla dorosłych z SEGA.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci z chorobą nowotworową. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh): zalecana dawka wynosi 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh): zalecana dawka wynosi 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): produkt leczniczy Votubia jest zalecany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. W takim przypadku nie wolno stosować dawki większej niż 2,5 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Należy dostosować dawkę leku, jeśli stan wątroby pacjenta (oceniany w skali Child-Pugh) ulegnie zmianie podczas leczenia.

Pacjenci z SEGA w przebiegu TSC:

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh): 75% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh): 25% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): lek nie jest zalecany.

Stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oznaczyć po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub po każdej zmianie stanu wątroby (wg skali Child-Pugh). Dawkę leku należy stopniowo zmieniać tak, aby uzyskać minimalne stężenie wynoszące 3 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć dla podniesienia najmniejszego stężenia leku w zakresie wartości referencyjnych w celu uzyskania optymalnej skuteczności, w zależności od tolerancji. Jeśli stężenie wynosi poniżej 3 ng/ml dawkę dobową można zwiększyć o 2,5 mg, w zależności od tolerancji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w wieku < 18 lat:

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku < 18 lat z SEGA w przebiegu TSC i zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Votubia musi być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Votubia w postaci tabletek połyka się w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, produkt leczniczy Votubia można całkowicie rozpuścić w szklance z około 30 ml wody mieszając delikatnie, tuż przed przyjęciem leku. Po wypiciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie rozpuszczone w takiej samej objętości wody i następnie wypite (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc to objaw wspólny dla wszystkich pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) bardzo często opisywano u pacjentów przyjmujących ewerolimus w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub o nasileniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Votubia można kontynuować bez konieczności zmiany dawki. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można rozpocząć ponowne podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o 50% mniejszej od dawki poprzedniej.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Można rozpocząć ponowne podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o 50% mniejszej od dawki uprzednio podawanej, w zależności od indywidualnych okoliczności klinicznych.

Zakażenia

Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących ewerolimus z powodów onkologicznych występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Votubia, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Votubia.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Votubia, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Krwotok

U pacjentów leczonych ewerolimusem ze wskazań onkologicznych zgłaszano poważne przypadki krwotoku, niektóre z nich zakończone zgonem. Nie zgłoszono żadnego przypadku poważnego krwotoku nerkowego u pacjentów z TSC.

Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania substancji czynnych, o których wiadomo, że wpływają na czynność płytek krwi lub mogą zwiększać ryzyko krwotoku, jak również u pacjentów z incydentami krwawienia w wywiadzie. Osoby wykonujące zawód medyczny i sami pacjenci powinni przez cały okres leczenia zachować czujność wobec przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia, zwłaszcza, jeśli istnieją czynniki ryzyka krwotoku.

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia. Zaleca się także monitorowanie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi, oraz możliwość jednoczesnego podania leków obniżających stężenie lipidów we krwi (patrz także Tabela 1 w punkcie 4.2).

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) białka wielolekowej oporności (PgP) z produktem leczniczym Votubia. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, może być wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Votubia (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów:

- z **naczyniakiem/niakotłuszczakiem nerki** w przebiegu TSC oraz jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- **w wieku ≥ 18 lat z SEGA** i jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- **w wieku < 18 lat z SEGA** i jednocześnie występującymi zaburzeniami czynności wątroby (A, B i C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to objaw wspólny dla pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Votubia. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Votubia w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 3 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 3 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
<i>Silne inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worykonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indynawir, nelfinawir		

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	<i>Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:</i>
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	U pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg lub 2,5 mg na dobę. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami między pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	<i>Pacjenci z SEGA związanym z TSC:</i> U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, dawkę dobową należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze zmniejszenie dawki może być wymagane w celu kontrolowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po około 2 tygodniach od rozpoczęcia podawania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. Jeżeli podawanie umiarkowanego inhibitora zostanie zakończone, należy ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce sprzed włączenia do leczenia umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ponownie ocenić po około 2 tygodniach (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.

Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Votubia z silnymi induktorami CYP3A4.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	<p><i>Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:</i></p> <p>Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Votubia z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Votubia z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4. i 8. dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Votubia spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Nie ma jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Votubia należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).</p> <p><i>Pacjenci z SEGA związanym z TSC:</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących równocześnie silne induktory CYP3A4 może zajść konieczność zwiększenia dawki produktu leczniczego Votubia w celu osiągnięcia takiej samej ekspozycji jak u pacjentów nie przyjmujących silnych induktorów. Dawkowanie powinno być dostosowane w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dobową dawkę można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie sprawdzając stężenie minimalne i oceniając tolerancję przed zwiększeniem dawki. Jeżeli podawanie silnego induktora zostanie zakończone, należy powrócić do podawania produktu leczniczego Votubia w dawce sprzed włączenia do leczenia silnego induktora CYP3A4. Minimalne stężenie ewerolimusy należy ocenić ponownie po około 2 tygodniach (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	

Dziurawiec (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	Podczas leczenia produktem leczniczym Votubia nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.
---	--	--

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie; dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych substancji będących substratami CYP3A4 i (lub) PgP.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Votubia. Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, śwince, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, we wstrzyknięciu lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, zupełną abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną, i (lub) podwiązanie jajników/nasieniowodów) w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem. Ewerolimus nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u kobiet obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH) (patrz również punkt 5.3 niekliniczne obserwacje męskiego i żeńskiego układu rozrodczego). W oparciu o ustalenia niekliniczne, płodność mężczyzn może być zagrożona podczas leczenia ewerolimusem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Votubia będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Votubia oparty jest na dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach III fazy kontrolowanych placebo oraz badaniu II fazy.

- EXIST-2 (CRAD001M2302): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniem ewerolimusu (n=79) w porównaniu z placebo (n=39) u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki (n=113) lub sporadyczną limfangioleiomiomatozą (LAM) i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki (n=5). Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 48,1 tygodni (zakres od 2 do 115) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Votubia oraz 45,0 tygodni (zakres od 9 do 115) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono wyraźnej różnicy między dwiema grupami leczenia w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych (2,5% w grupie ewerolimusu w porównaniu do 2,6% w grupie placebo).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z ewerolimusem (n=78) w porównaniu z placebo (n=39) u pacjentów z TSC i SEGA, niezależnie od wieku. Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 52,2 tygodnie (zakres od 24 do 89) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia oraz 46,6 tygodni (zakres od 14 do 88) u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- CRAD001C2485: było to prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SEGA (n=28). W chwili ostatniego odcięcia danych do analizy, 16 z 28 pacjentów z SEGA otrzymywało ewerolimus przez ≥ 45 miesięcy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania $\geq 1\%$) były zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenia i brak miesiączki. Stopnie nasilenia według CTCAE w wersji 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych pochodzących od pacjentów leczonych ewerolimusem w trzech badaniach z TSC (w tym zarówno w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i otwartej przedłużonej fazy badania). Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłoszone w badaniach z TSC

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często Zakażenia ^{a,*}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często Małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipercholesterolemia
Często	Hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drgawki, ból głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	Agresja
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Niezbyt często	Zapalenie płuc ^b
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^c
Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie dziąseł, ból brzucha, wzdęcia, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka ^d , trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, świąd, łysienie
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Białkomocz*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Brak miesiączkowania, wzrost stężenia hormonu luteinizującego, nieregularna menstruacja, opóźniona menstruacja, krwotok miesiączkowy, krwotok z pochwy, torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia, gorączka, drażliwość
Niezbyt często	Zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
* Patrz również „Opis wybranych działań niepożądanych” niżej.	
a	W tym wszystkie zdarzenia uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęstszych z nich należą zakażenia górnych dróg oddechowych (14%), zapalenie zatok (7%), zapalenie ucha środkowego (7%), zapalenie części nosowej gardła (5%), a dodatkowo jeden przypadek zakażenia wirusem półpaśca (0,4%).
b	W tym śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczności ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych.
c	W tym owrzodzenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł, zapalenie języka i owrzodzenie warg.
d	W tym rumień, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym przypadków prowadzących do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (w tym przypadków prowadzących do zgonu), białkomoczem i zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych ewerolimus był związany z występowaniem krwotoku. W rzadkich przypadkach, u pacjentów onkologicznych zdarzenia te kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4). Nie zgłaszano poważnych przypadków krwotoku nerkowego u pacjentów z TSC.

Inne istotne działania niepożądane obserwowane dodatkowo w badaniach klinicznych z obszaru onkologii oraz w spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu to niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zaburzenia gojenia się ran oraz hiperglikemia.

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy, 22 z 28 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18 roku życia. Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych będą takie same jak u pacjentów dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję w populacji pacjentów dorosłych.

W przypadku podejrzenia przedawkowania ewerolimus należy oznaczyć stężenie produktu leczniczego we krwi. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające. Uważa się, że ewerolimus nie podlega dializie w znaczącym stopniu (w ciągu 6 godzin hemodializy zostało usunięte mniej niż 10%).

Dzieci i młodzież

Ograniczona liczba dzieci podlegała ekspozycji na dawki większe niż 10 mg/m² pc./dobę. W wymienionych przypadkach nie obserwowano objawów ostrej toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Dwa główne regulatory szlaku sygnałowego mTORC1 to geny supresorowe TSC1 i TSC2 (kompleks stwardnienia guzowatego 1 i 2). Utrata TSC1 lub TSC2 prowadzi do zwiększonej ilości białka rheb-GTP, GTPazy należącej do rodziny białek ras, która bierze udział w reakcjach z kompleksem mTORC1 powodując jego aktywację. Aktywacja mTORC1 prowadzi do uruchomienia szlaku przekazywania sygnałów znajdującego się poniżej kinazy, m.in. aktywacji kinaz S6. W stwardnieniu guzowatym, mutacja dezaktywująca w genie TSC1 lub TSC2 prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie. Mutacje TSC1 stanowią 20-25% wszystkich zidentyfikowanych mutacji, a mutacje TSC2 to pozostałe mutacje.

W neuronalnym modelu TSC myszy, w którym gen TSC1 jest usuwany z większości neuronów w czasie rozwoju kory mózgowej, ewerolimus przedłużał średni czas przeżycia z 33 dni do ponad 100 dni oraz wyraźnie poprawiał zachowanie, fenotyp i przyrost masy ciała. Następowala penetracja mózgu, kumulacja w miarę powtarzania leczenia w czasie oraz skuteczne zmniejszenie stężenia fosforylowanego białka S6, które jest położonym niżej markerem mTORC1. Leczenie skutkowało poprawą w zakresie zmian w neurofilamentach, mielinizacji oraz powiększenia komórek, pomimo, że neurony nadal posiadały cechy dysplazji, i stwierdzano tylko niewielkie zmiany gęstości i długości wypustek komórek dendrytycznych. Uderzający jest fakt, że u myszy, którym podawano ewerolimus jedynie przez 23 dni (po urodzeniu, dni 7-30) obserwowano trwałą zmianę fenotypu, a mediana czasu przeżycia wyniosła 78 dni. Podsumowując, ewerolimus jest wysoce skuteczny w leczeniu opisanego neuronalnego modelu TSC, a jego działanie można przypisać wpływowi na mTORC1 i szlak przekazywania sygnałów Akt, a tym samym wpływowi na rozmiar komórek i mielinizację. Pomimo, że należy zachować ostrożność, z badań wynika, że ewerolimus może korzystnie wpływać na leczenie zmian w mózgu w przebiegu TSC, m.in. napadów zgięciowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany z TSC

EXIST-2 (badanie CRAD001M2302), randomizowane, kontrolowane badanie III fazy zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki. Wymaganym kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej jednej zmiany o typie naczyniakomięśniakotłuszczaka o najdłuższej średnicy ≥ 3 cm określonej w badaniu TK/MRI (na podstawie oceny miejscowej pracowni radiologicznej).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka, określany przez centralną pracownię radiologiczną. Analizę stratyfikowano z uwzględnieniem zastosowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED) w chwili randomizacji (tak/nie).

Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał czas do progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka oraz wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do zmian skórnych.

Łącznie zrandomizowano 118 pacjentów, 79 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia w dawce 10 mg na dobę i 39 do grupy placebo. Mediana wieku pacjentów wyniosła 31 lat (zakres: 18 do 61 lat; w chwili włączenia do badania 46,6% pacjentów miało mniej niż 30 lat), 33,9% stanowili mężczyźni i 89,0% było rasy kaukaskiej. Spośród pacjentów włączonych do badania u 83,1% występowały naczyniakomięśniakotłuszczaki ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), u 78,0% pacjentów stwierdzono obustronne naczyniakomięśniakotłuszczaki a u 39,0% wykonano wcześniej embolizację nerki/nefrektomię; u 96,6% pacjentów w chwili rozpoczęcia badania stwierdzano zmiany skórne, a u 44,1% występowały docelowe SEGA (przynajmniej jeden SEGA o najdłuższej średnicy ≥ 1 cm).

Wyniki badania wykazały, że pierwszorzędowy cel, którym była najlepsza całkowita odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka został osiągnięty w odniesieniu do wskaźników odpowiedzi wynoszących 41,8% (95% CI: 30,8; 53,4) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$) (Tabela 5).

Tabela 5 **EXIST-2 – Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka**

	Votubia n=79	Placebo n=39	Wartość p
Analiza pierwotna			
Wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka^{1,2} – %	41,8	0	<0,0001
95% CI	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	
Najlepsza całościowa odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka – %			
Odpowiedź	41,8	0	
Stabilizacja choroby	40,5	79,5	
Progresja	1,3	5,1	
Ocena nie jest możliwa	16,5	15,4	
¹	Według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej		
²	Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź definiowano jako: $\geq 50\%$ zmniejszenie sumarycznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka względem stanu wyjściowego oraz dodatkowo brak nowego naczyniakomięśniakotłuszczaka o wymiarze ≥ 1 cm w najdłuższej średnicy oraz brak zwiększenia objętości nerek o $> 20\%$ względem nadiru oraz brak krwawienia ≥ 2 stopnia związanego z obecnością naczyniakomięśniakotłuszczaka.		

Analogiczne efekty leczenia w odniesieniu do odsetka odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka były obserwowane we wszystkich ocenianych podgrupach (tj. w podgrupie stosującej EIAED w porównaniu z pacjentami niestosującymi EIAED, w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć, wiek i rasę).

Zmniejszenie się naczyniakomięśniakotłuszczaka było widoczne w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Votubia: u 75,7% pacjentów odnotowano zmniejszenie o $\geq 30\%$, a u 41,9% odnotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ podczas pierwszej oceny radiologicznej. Trwałe odpowiedzi były wyraźne w kolejnych punktach czasowych: w 24. tygodniu u 80,3% pacjentów odnotowano $\geq 30\%$ zmniejszenie, a u 54,9% zmniejszenie wyniosło $\geq 50\%$.

Mediana czasu do wystąpienia progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka wyniosła 11,4 miesięcy w grupie placebo, a w grupie ewerolimusu nie została osiągnięta (HR 0,08; 95% CI: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Progresję obserwowano u 3,8% pacjentów w grupie ewerolimusu w porównaniu do 20,5% w grupie placebo. Szacowany wskaźnik braku progresji wyniósł 98,4% w grupie ewerolimusu oraz 83,4% w grupie placebo.

Obserwowane odsetki odpowiedzi ze strony zmian skórnych wyniosły 26,0% (95% CI: 16,6; 37,2) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia oraz 0% (95% CI: 0,0; 9,5) w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0002$).

Nie wykazano istnienia dalszych korzyści klinicznych takich jak złagodzenie objawów związanych z chorobą lub zmniejszenie poważnego ryzyka.

Analiza *post hoc* podgrup badania EXIST-2 (badanie CRAD001M2302) wykazała, że odsetek odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka był zmniejszony poniżej progu 5 ng/ml (Tabela 6).

Tabela 6 EXIST-2 – Odsetki odpowiedzi ze strony naczyniakomięśniakotłuszczaka w zależności od stężenia C_{\min} uśrednionego w czasie

C_{\min} uśrednione w czasie	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi	95% przedział ufności
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Różnica ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Różnica to „ ≤ 5 ng/ml” minus „ > 5 ng/ml”

SEGA w przebiegu TSC

Przeprowadzono prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Do udziału w badaniu konieczne było radiologiczne potwierdzenie wzrostu SEGA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy.

Podsumowując, 28 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Votubia; mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34); 61% osób badanych było płci męskiej; 86% osób badanych należało do rasy kaukaskiej. U 13 (46%) pacjentów stwierdzono wtórne mniejsze SEGA, w tym 12 guzów położonych w komorze po stronie przeciwnej.

Pierwotna objętość SEGA zmniejszyła się w 6. miesiącu w porównaniu do rozmiarów wyjściowych ($p < 0,001$ [patrz Tabela 7]). U żadnego pacjenta nie obserwowano powstawania nowych zmian, nasilenia wodogłowia lub zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Żaden pacjent nie wymagał chirurgicznego usunięcia SEGA lub innego rodzaju leczenia z powodu SEGA.

Tabela 7 Zmiana pierwotnej objętości SEGA w czasie

Objętość SEGA (cm ³)	Pomiar początkowy n=28	Niezależna ocena centralna				
		3 miesiące n=26	6 miesięcy n=27	12 miesięcy n=26	18 miesięcy n=18	24 miesiące n=8
Mediana	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Zakres	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,33-5,20	0,33-3,66
Zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym						
Mediana		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Zakres		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Procentowe zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym, n (%)						
$\geq 50\%$		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
$\geq 30\%$		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
$> 0\%$		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Brak zmian		0	0	0	1 (6)	0
Wzrost guza w odniesieniu do pomiaru początkowego		1 (4)	0	0	1 (6)	0

Znaczenie i spójność wyników pierwszej analizy zostały potwierdzone

- zmianą objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ($p < 0,001$); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$;
- zmianą całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ($p < 0,001$) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ($p < 0,001$).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Europejska Agencja Leków

- uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z naczyniakomięśniakotłuszczakiem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).
- wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na produkt leczniczy Votubia w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu C_{max} o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a C_{max} o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Votubia w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 L dla kompartmentu centralnego i 517 L dla kompartmentu obwodowego.

Biotransformacja

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całość aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusu po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 L/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po zabiegach przeszczepienia. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarnym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu dwóch tygodni. Wartości C_{max} są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. T_{max} występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka produktu leczniczego Votubia były oceniane w badaniu z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu 34 dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. AUC_{0-inf}) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku podtrzymują zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimusu. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepieniu (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimusu u pacjentów po przebytych przeszczepieniu.

Dzieci i młodzież

W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z SEGA w przebiegu TSC minimalne stężenia w stanie stacjonarnym u tego samego pacjenta były proporcjonalne do dawki po dawkach dobowych z zakresu od 1,5 do 14,6 mg/m² pc.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimusu podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepieniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusy oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostreać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Coxsackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona po dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; po 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te mieszczą się w zakresie terapeutycznym i ograniczają płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla zarodka i płodu po ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło po dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na zarodki objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

Objawy toksyczności ogólnoustrojowej w badaniach nad toksycznym wpływem na młode szczury obejmowały mniejszy przyrost masy ciała, zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu oraz opóźnienie wystąpienia kluczowych momentów rozwojowych; objawy ustępowały całkowicie lub częściowo po przerwaniu podawania produktu leczniczego. Wydaje się, że nie ma znaczących różnic dotyczących wrażliwości młodych zwierząt na działania niepożądane ewerolimusy w porównaniu z dorosłymi, prawdopodobnie z wyjątkiem zmian w soczewce charakterystycznych dla szczurów (młode zwierzęta wydają się bardziej podatne). Badania dotyczące toksyczności z udziałem młodych małp nie wykazały znaczących objawów toksyczności. Potencjalny wpływ na opóźnienie wzrostu/rozwoju w przypadku długotrwałego leczenia pacjentów z SEGA nie jest znany.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimusy myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet po największych dawkach, będących odpowiednio 4,3 i 0,2 razy większymi od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamid/aluminium/PVC zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/710/004-005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 wrzesień 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 wrzesień 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg ewerolimusu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletki zawiera 297 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „UHE” z jednej strony i napisem „NVR” z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego.

Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka.

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Votubia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC i monitorowaniu stężenia terapeutycznego leku.

Dawkowanie

Naczyniakomiesniakotłuszczak nerki związany z TSC

Zalecana dawka produktu leczniczego Votubia wynosi 10 mg raz na dobę.

Postępowanie w przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia lub ciężkich działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia produktem leczniczym Votubia. Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki, sugerowana dawka jest o ok. 50% mniejsza niż podawana wcześniej dawka dobową (patrz punkt 4.4).

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące zmniejszania dawki, przerwania lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Votubia w przypadku działań niepożądanych. Podano również odpowiednie ogólne zalecenia dotyczące postępowania. Plan postępowania z każdym pacjentem powinien opierać się na ocenie klinicznej dokonanej przez lekarza prowadzącego oraz indywidualnej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Votubia i postępowania w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie¹	Zalecenia dotyczące dostosowania² dawki produktu leczniczego Votubia i postępowania
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	1. stopnia Tylko w przypadku zmian radiograficznych bez objawów klinicznych	Brak konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta.
	2. stopnia Objawowe, nie zakłócające ADL ³	Rozważyć przerwanie leczenia, wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Przerwać leczenie, jeśli powrót do normy nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.
	3. stopnia Objawowe, zakłócające ADL ³ ; wskazane podanie tlenu	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
	4. stopnia Zagrażające życiu, wymaga wspomagania oddechu	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia, wykluczyć zakażenie i rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Zapalenie jamy ustnej	1. stopnia Minimalne objawy, normalna dieta	Brak konieczności dostosowania dawki. Zastosować płukanie jamy ustnej roztworem bez zawartości alkoholu lub roztworem soli (0,9%) kilka razy na dobę.
	2. stopnia Objawowe, ale może jeść i połykać zmodyfikowaną dietę	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie zapalenia jamy ustnej osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Stosować miejscowe leki przeciwbólowe do jamy ustnej (np. benzokainę, aminobenzoesan butylu, chlorowoderek tetrakainy, mentol) z miejscowymi kortykosteroidami lub bez (tj. pastą do jamy ustnej zawierającą triamcynolon). ⁴
	3. stopnia Objawowe oraz może jeść i połykać	Okresowo przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Stosować miejscowe leki przeciwbólowe do jamy ustnej (np. benzokainę, aminobenzoesan butylu, chlorowoderek tetrakainy, mentol) z miejscowymi kortykosteroidami lub bez (tj. pastą do jamy ustnej zawierającą triamcynolon). ⁴
	4. stopnia Objawy związane z konsekwencjami zagrażającymi życiu	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.
Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolizmu)	1. stopnia	Jeśli działania toksyczne są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	2. stopnia	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta. Jeśli objawy toksyczności stają się nietolerowane, należy okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce.
	3. stopnia	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤ 1 . Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia.
	4. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia metabolizmu (np. hiperglikemia dyslipidemia)	1. stopnia	Brak konieczności dostosowania dawki. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	2. stopnia	Brak konieczności dostosowania dawki. Zastosować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	3. stopnia	Okresowo przerwać podawanie leku. Wznović podawanie produktu leczniczego Votubia w mniejszej dawce. Zastosować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta.
	4. stopnia	Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia i zastosować odpowiednie leczenie.

⁹ Stopniowanie nasilenia objawów: 1 = objawy łagodne; 2 = objawy umiarkowane; 3 = objawy ciężkie; 4 = objawy zagrażające życiu.

¹⁰ W przypadku konieczności zmniejszenia dawki, sugerowana dawka jest o około 50% mniejsza od dawki wcześniej podawanej pacjentowi.

¹¹ Aktywność codzienna (ADL)

¹² W leczeniu zapalenia jamy ustnej należy unikać stosowania środków zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod oraz pochodne tymianku, ponieważ mogą one spowodować pogłębienie owrzodzeń.

SEGA w przebiegu TSC

Uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego może wymagać ustalania dawki leku. Dawki tolerowane i skuteczne różnią się u poszczególnych pacjentów. Równoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych może wpływać na metabolizm ewerolimusu i przyczyniać się do występowania tych różnic (patrz punkt 4.5).

W Tabeli 2 przedstawiono zalecane dawki początkowe produktu leczniczego Votubia dla pacjentów z SEGA.

Tabela 2 Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Votubia dla pacjentów z SEGA

Powierzchnia ciała (pc.)	Początkowa dawka dobową
≤1,2 m ²	2,5 mg
1,3 do 2,1 m ²	5 mg
≥2,2 m ²	7,5 mg

Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dawkę dobową można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie w zależności od tolerancji. Dawkę produktu leczniczego Votubia należy zmniejszyć, jeśli minimalne stężenie wynosi powyżej 15 ng/ml.

Objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach leczenia produktem leczniczym Votubia z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA, odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję.

Postępowanie w przypadku wystąpienia ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia (patrz punkt 4.4). Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki u pacjenta przyjmującego lek w dawce 2,5 mg na dobę, należy rozważyć podawanie dawki leku co drugi dzień.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

U pacjentów z SEGA **konieczne** jest monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody. Minimalne stężenia należy oceniać po około 2 tygodniach leczenia, po wszelkich zmianach dawki, po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów lub inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5) lub po wszelkich zmianach stanu wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) (patrz niżej Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i punkt 5.2).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody jest **opcją** do rozważenia u pacjentów leczonych z powodu naczyniakomięśniakotłuszcza w przebiegu TSC (patrz punkt 5.1) po rozpoczęciu lub wprowadzeniu zmian w leczeniu skojarzonym z induktorami bądź inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4 i 4.5) oraz po jakiegokolwiek zmianie czynności wątroby (w skali Child-Pugh) (patrz niżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z naczyniakomięśniakotłuszcza nerki w przebiegu TSC bez SEGA. Brak dostępnych danych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 3 lat z SEGA w przebiegu TSC. Brak dostępnych danych.

Potencjalny wpływ na opóźnienie wzrostu/rozwoju w przypadku długotrwałego leczenia nie jest znany (patrz punkt 5.3).

Zalecenia dotyczące dawek stosowanych u dzieci z SEGA w wieku 3 lat i starszych są takie same jak zalecenia dla dorosłych z SEGA.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci z chorobą nowotworową. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh): zalecana dawka wynosi 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh): zalecana dawka wynosi 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): produkt leczniczy Votubia jest zalecany tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. W takim przypadku nie wolno stosować dawki większej niż 2,5 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Należy dostosować dawkę leku, jeśli stan wątroby pacjenta (oceniany w skali Child-Pugh) ulegnie zmianie podczas leczenia.

Pacjenci z SEGA w przebiegu TSC:

Pacjenci w wieku ≥ 18 lat:

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh): 75% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh): 25% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): lek nie jest zalecany.

Stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oznaczyć po około 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub po każdej zmianie stanu wątroby (wg skali Child-Pugh). Dawkę leku należy stopniowo zmieniać tak, aby uzyskać minimalne stężenie wynoszące 3 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć dla podniesienia najmniejszego stężenia leku w zakresie wartości referencyjnych w celu uzyskania optymalnej skuteczności, w zależności od tolerancji. Jeśli stężenie wynosi poniżej 3 ng/ml dawkę dobową można zwiększyć o 2,5 mg, w zależności od tolerancji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w wieku < 18 lat:

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów w wieku < 18 lat z SEGA w przebiegu TSC i zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Votubia musi być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Votubia w postaci tabletek połyka się w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać. Jeżeli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletki, produkt leczniczy Votubia można całkowicie rozpuścić w szklance z około 30 ml wody mieszając delikatnie, tuż przed przyjęciem leku. Po wypiciu zawiesiny, wszelkie pozostałości muszą być ponownie rozpuszczone w takiej samej objętości wody i następnie wypite (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc to objaw wspólny dla wszystkich pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) bardzo często opisywano u pacjentów przyjmujących ewerolimus w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub o nasileniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Votubia można kontynuować bez konieczności zmiany dawki. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można rozpocząć ponowne podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o 50% mniejszej od dawki poprzedniej.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Można rozpocząć ponowne podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o 50% mniejszej od dawki uprzednio podawanej, w zależności od indywidualnych okoliczności klinicznych.

Zakażenia

Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących ewerolimus z powodów onkologicznych występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Votubia, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Votubia.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Votubia, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Krwotok

U pacjentów leczonych ewerolimusem ze wskazań onkologicznych zgłaszano poważne przypadki krwotoku, niektóre z nich zakończone zgonem. Nie zgłoszono żadnego przypadku poważnego krwotoku nerkowego u pacjentów z TSC.

Zaleca się ostrożność u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania substancji czynnych, o których wiadomo, że wpływają na czynność płytek krwi lub mogą zwiększać ryzyko krwotoku, jak również u pacjentów z incydentami krwawienia w wywiadzie. Osoby wykonujące zawód medyczny i sami pacjenci powinni przez cały okres leczenia zachować czujność wobec przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia, zwłaszcza, jeśli istnieją czynniki ryzyka krwotoku.

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia. Zaleca się także monitorowanie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi, oraz możliwość jednoczesnego podania leków obniżających stężenie lipidów we krwi (patrz także Tabela 1 w punkcie 4.2).

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) białka wielolekowej oporności (PgP) z produktem leczniczym Votubia. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, może być wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Votubia (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów:

- z **naczyniomięśniakotłuszczakiem nerki** w przebiegu TSC oraz jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- w **wieku ≥ 18 lat z SEGA** i jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- w **wieku < 18 lat z SEGA** i jednocześnie występującymi zaburzeniami czynności wątroby (A, B i C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to objaw wspólny dla pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Votubia. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Votubia w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 3 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 3 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Silne inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Votubia i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worykonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indynawir, nelfinawir		

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	<i>Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:</i>
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	U pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg lub 2,5 mg na dobę. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami między pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	<i>Pacjenci z SEGA związanym z TSC:</i> U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, dawkę dobową należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze zmniejszenie dawki może być wymagane w celu kontrolowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po około 2 tygodniach od rozpoczęcia podawania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. Jeżeli podawanie umiarkowanego inhibitora zostanie zakończone, należy ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce sprzed włączenia do leczenia umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ponownie ocenić po około 2 tygodniach (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.

Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Votubia z silnymi induktorami CYP3A4.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	<p><i>Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:</i></p> <p>Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Votubia z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Votubia z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4. i 8. dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Votubia spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Nie ma jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Votubia należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).</p> <p><i>Pacjenci z SEGA związanym z TSC:</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących równocześnie silne induktory CYP3A4 może zajść konieczność zwiększenia dawki produktu leczniczego Votubia w celu osiągnięcia takiej samej ekspozycji jak u pacjentów nie przyjmujących silnych induktorów. Dawkowanie powinno być dostosowane w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Jeżeli stężenie wynosi poniżej 5 ng/ml, dobową dawkę można zwiększać o 2,5 mg co 2 tygodnie sprawdzając stężenie minimalne i oceniając tolerancję przed zwiększeniem dawki. Jeżeli podawanie silnego induktora zostanie zakończone, należy powrócić do podawania produktu leczniczego Votubia w dawce sprzed włączenia do leczenia silnego induktora CYP3A4. Minimalne stężenie ewerolimusy należy ocenić ponownie po około 2 tygodniach (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p>
Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	

Dziurawiec (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	Podczas leczenia produktem leczniczym Votubia nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.
---	--	--

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie; dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych substancji będących substratami CYP3A4 i (lub) PgP.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Votubia odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Votubia. Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, śwince, różycze, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, we wstrzyknięciu lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, zupełną abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną, i (lub) podwiązanie jajników/nasieniowodów) w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem. Ewerolimus nie jest zalecany u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u kobiet obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH) (patrz również punkt 5.3 niekliniczne obserwacje męskiego i żeńskiego układu rozrodczego). W oparciu o ustalenia niekliniczne, płodność mężczyzn może być zagrożona podczas leczenia ewerolimusem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Votubia będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Votubia oparty jest na dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach III fazy kontrolowanych placebo oraz badaniu II fazy.

- EXIST-2 (CRAD001M2302): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniem ewerolimusu (n=79) w porównaniu z placebo (n=39) u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki (n=113) lub sporadyczną limfangioleiomiomatozą (LAM) i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki (n=5). Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 48,1 tygodni (zakres od 2 do 115) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Votubia oraz 45,0 tygodni (zakres od 9 do 115) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono wyraźnej różnicy między dwiema grupami leczenia w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych (2,5% w grupie ewerolimusu w porównaniu do 2,6% w grupie placebo).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z ewerolimusem (n=78) w porównaniu z placebo (n=39) u pacjentów z TSC i SEGA, niezależnie od wieku. Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 52,2 tygodnie (zakres od 24 do 89) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia oraz 46,6 tygodni (zakres od 14 do 88) u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- CRAD001C2485: było to prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SEGA (n=28). W chwili ostatniego odcięcia danych do analizy, 16 z 28 pacjentów z SEGA otrzymywało ewerolimus przez ≥ 45 miesięcy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania $\geq 1\%$) były zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenia i brak miesiączki. Stopnie nasilenia według CTCAE w wersji 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych pochodzących od pacjentów leczonych ewerolimusem w trzech badaniach z TSC (w tym zarówno w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, jak i otwartej przedłużonej fazy badania). Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłoszone w badaniach z TSC

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często Zakażenia ^{a,*}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często Małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipercholesterolemia
Często	Hipertriglicydemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Drgawki, ból głowy, zaburzenia smaku
Niezbyt często	Agresja
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Kaszel
Niezbyt często	Zapalenie płuc ^b
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^c
Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie dziąseł, ból brzucha, wzdęcia, zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka ^d , trądzik, trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, świąd, łysienie
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Białkomocz*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Brak miesiączkowania, wzrost stężenia hormonu luteinizującego, nieregularna menstruacja, opóźniona menstruacja, krwotok miesiączkowy, krwotok z pochwy, torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Uczucie zmęczenia, gorączka, drażliwość
Niezbyt często	Zaburzenia chodu
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
* Patrz również „Opis wybranych działań niepożądanych” niżej.	
a	W tym wszystkie zdarzenia uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”. Do najczęstszych z nich należą zakażenia górnych dróg oddechowych (14%), zapalenie zatok (7%), zapalenie ucha środkowego (7%), zapalenie części nosowej gardła (5%), a dodatkowo jeden przypadek zakażenia wirusem półpaśca (0,4%).
b	W tym śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczności ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych.
c	W tym owrzodzenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból dziąseł, zapalenie języka i owrzodzenie warg.
d	W tym rumień, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, w tym przypadków prowadzących do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (w tym przypadków prowadzących do zgonu), białkomoczem i zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych ewerolimus był związany z występowaniem krwotoku. W rzadkich przypadkach, u pacjentów onkologicznych zdarzenia te kończyły się zgonem (patrz punkt 4.4). Nie zgłaszano poważnych przypadków krwotoku nerkowego u pacjentów z TSC.

Inne istotne działania niepożądane obserwowane dodatkowo w badaniach klinicznych z obszaru onkologii oraz w spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu to niewydolność serca, zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zaburzenia gojenia się ran oraz hiperglikemia.

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy, 22 z 28 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18 roku życia. Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych będą takie same jak u pacjentów dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję w populacji pacjentów dorosłych.

W przypadku podejrzenia przedawkowania ewerolimus należy oznaczyć stężenie produktu leczniczego we krwi. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające. Uważa się, że ewerolimus nie podlega dializie w znaczącym stopniu (w ciągu 6 godzin hemodializy zostało usunięte mniej niż 10%).

Dzieci i młodzież

Ograniczona liczba dzieci podlegała ekspozycji na dawki większe niż 10 mg/m² pc./dobę. W wymienionych przypadkach nie obserwowano objawów ostrej toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Dwa główne regulatory szlaku sygnałowego mTORC1 to geny supresorowe TSC1 i TSC2 (kompleks stwardnienia guzowatego 1 i 2). Utrata TSC1 lub TSC2 prowadzi do zwiększonej ilości białka rheb-GTP, GTPazy należącej do rodziny białek ras, która bierze udział w reakcjach z kompleksem mTORC1 powodując jego aktywację. Aktywacja mTORC1 prowadzi do uruchomienia szlaku przekazywania sygnałów znajdującego się poniżej kinazy, m.in. aktywacji kinaz S6. W stwardnieniu guzowatym, mutacja dezaktywująca w genie TSC1 lub TSC2 prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie. Mutacje TSC1 stanowią 20-25% wszystkich zidentyfikowanych mutacji, a mutacje TSC2 to pozostałe mutacje.

W neuronalnym modelu TSC myszy, w którym gen TSC1 jest usuwany z większości neuronów w czasie rozwoju kory mózgowej, ewerolimus przedłużał średni czas przeżycia z 33 dni do ponad 100 dni oraz wyraźnie poprawiał zachowanie, fenotyp i przyrost masy ciała. Następowala penetracja mózgu, kumulacja w miarę powtarzania leczenia w czasie oraz skuteczne zmniejszenie stężenia fosforylowanego białka S6, które jest położonym niżej markerem mTORC1. Leczenie skutkowało poprawą w zakresie zmian w neurofilamentach, mielinizacji oraz powiększenia komórek, pomimo, że neurony nadal posiadały cechy dysplazji, i stwierdzano tylko niewielkie zmiany gęstości i długości wypustek komórek dendrytycznych. Uderzający jest fakt, że u myszy, którym podawano ewerolimus jedynie przez 23 dni (po urodzeniu, dni 7-30) obserwowano trwałą zmianę fenotypu, a mediana czasu przeżycia wyniosła 78 dni. Podsumowując, ewerolimus jest wysoce skuteczny w leczeniu opisanego neuronalnego modelu TSC, a jego działanie można przypisać wpływowi na mTORC1 i szlak przekazywania sygnałów Akt, a tym samym wpływowi na rozmiar komórek i mielinizację. Pomimo, że należy zachować ostrożność, z badań wynika, że ewerolimus może korzystnie wpływać na leczenie zmian w mózgu w przebiegu TSC, m.in. napadów zgięciowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany z TSC

EXIST-2 (badanie CRAD001M2302), randomizowane, kontrolowane badanie III fazy zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki. Wymaganym kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej jednej zmiany o typie naczyniakomięśniakotłuszczaka o najdłuższej średnicy ≥ 3 cm określonej w badaniu TK/MRI (na podstawie oceny miejscowej pracowni radiologicznej).

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka, określany przez centralną pracownię radiologiczną. Analizę stratyfikowano z uwzględnieniem zastosowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED) w chwili randomizacji (tak/nie).

Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych należał czas do progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka oraz wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do zmian skórnych.

Łącznie zrandomizowano 118 pacjentów, 79 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia w dawce 10 mg na dobę i 39 do grupy placebo. Mediana wieku pacjentów wyniosła 31 lat (zakres: 18 do 61 lat; w chwili włączenia do badania 46,6% pacjentów miało mniej niż 30 lat), 33,9% stanowili mężczyźni i 89,0% było rasy kaukaskiej. Spośród pacjentów włączonych do badania u 83,1% występowały naczyniakomięśniakotłuszczaki ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), u 78,0% pacjentów stwierdzono obustronne naczyniakomięśniakotłuszczaki a u 39,0% wykonano wcześniej embolizację nerki/nefrektomię; u 96,6% pacjentów w chwili rozpoczynania badania stwierdzano zmiany skórne, a u 44,1% występowały docelowe SEGA (przynajmniej jeden SEGA o najdłuższej średnicy ≥ 1 cm).

Wyniki badania wykazały, że pierwszorzędowy cel, którym była najlepsza całkowita odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka został osiągnięty w odniesieniu do wskaźników odpowiedzi wynoszących 41,8% (95% CI: 30,8; 53,4) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$) (Tabela 5).

Tabela 5 **EXIST-2 – Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka**

	Votubia n=79	Placebo n=39	Wartość p
Analiza pierwotna			
Wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka^{1,2} – %	41,8	0	<0,0001
95% CI	(30,8, 53,4)	(0,0, 9,0)	
Najlepsza całościowa odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka – %			
Odpowiedź	41,8	0	
Stabilizacja choroby	40,5	79,5	
Progresja	1,3	5,1	
Ocena nie jest możliwa	16,5	15,4	
¹	Według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej		
²	Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź definiowano jako: $\geq 50\%$ zmniejszenie sumarycznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka względem stanu wyjściowego oraz dodatkowo brak nowego naczyniakomięśniakotłuszczaka o wymiarze ≥ 1 cm w najdłuższej średnicy oraz brak zwiększenia objętości nerek o $> 20\%$ względem nadiru oraz brak krwawienia ≥ 2 stopnia związanego z obecnością naczyniakomięśniakotłuszczaka.		

Analogiczne efekty leczenia w odniesieniu do odsetka odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka były obserwowane we wszystkich ocenianych podgrupach (tj. w podgrupie stosującej EIAED w porównaniu z pacjentami niestosującymi EIAED, w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć, wiek i rasę).

Zmniejszenie się naczyniakomięśniakotłuszczaka było widoczne w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Votubia: u 75,7% pacjentów odnotowano zmniejszenie o $\geq 30\%$, a u 41,9% odnotowano zmniejszenie o $\geq 50\%$ podczas pierwszej oceny radiologicznej. Trwałe odpowiedzi były wyraźne w kolejnych punktach czasowych: w 24. tygodniu u 80,3% pacjentów odnotowano $\geq 30\%$ zmniejszenie, a u 54,9% zmniejszenie wyniosło $\geq 50\%$.

Mediana czasu do wystąpienia progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka wyniosła 11,4 miesięcy w grupie placebo, a w grupie ewerolimusu nie została osiągnięta (HR 0,08; 95% CI: 0,02; 0,37; $p < 0,0001$). Progresję obserwowano u 3,8% pacjentów w grupie ewerolimusu w porównaniu do 20,5% w grupie placebo. Szacowany wskaźnik braku progresji wyniósł 98,4% w grupie ewerolimusu oraz 83,4% w grupie placebo.

Obserwowane odsetki odpowiedzi ze strony zmian skórnych wyniosły 26,0% (95% CI: 16,6; 37,2) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia oraz 0% (95% CI: 0,0; 9,5) w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,0002$).

Nie wykazano istnienia dalszych korzyści klinicznych takich jak złagodzenie objawów związanych z chorobą lub zmniejszenie poważnego ryzyka.

Analiza *post hoc* podgrup badania EXIST-2 (badanie CRAD001M2302) wykazała, że odsetek odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka był zmniejszony poniżej progu 5 ng/ml (Tabela 6).

Tabela 6 EXIST-2 – Odsetki odpowiedzi ze strony naczyniakomięśniakotłuszczaka w zależności od stężenia C_{min} uśrednionego w czasie

C_{min} uśrednione w czasie	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi	95% przedział ufności
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099; 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373; 0,675
Różnica ¹		-0,224	-0,475; 0,027

¹ Różnica to „ ≤ 5 ng/ml” minus „ > 5 ng/ml”

SEGA w przebiegu TSC

Przeprowadzono prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Votubia u pacjentów z SEGA. Do udziału w badaniu konieczne było radiologiczne potwierdzenie wzrostu SEGA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w zakresie skuteczności badania była zmiana objętości SEGA podczas głównej 6-miesięcznej fazy leczenia, stwierdzana na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Po głównej fazie leczenia pacjenci mogli wziąć udział w fazie przedłużonej badania, w której objętość SEGA oceniano co 6 miesięcy.

Podsumowując, 28 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Votubia; mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres od 3 do 34); 61% osób badanych było płci męskiej; 86% osób badanych należało do rasy kaukaskiej. U 13 (46%) pacjentów stwierdzono wtórne mniejsze SEGA, w tym 12 guzów położonych w komorze po stronie przeciwnej.

Pierwotna objętość SEGA zmniejszyła się w 6. miesiącu w porównaniu do rozmiarów wyjściowych ($p < 0,001$ [patrz Tabela 7]). U żadnego pacjenta nie obserwowano powstawania nowych zmian, nasilenia wodogłowia lub zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego. Żaden pacjent nie wymagał chirurgicznego usunięcia SEGA lub innego rodzaju leczenia z powodu SEGA.

Tabela 7 Zmiana pierwotnej objętości SEGA w czasie

Objętość SEGA (cm ³)	Pomiar początkowy n=28	Niezależna ocena centralna				
		3 miesiące n=26	6 miesięcy n=27	12 miesięcy n=26	18 miesięcy n=18	24 miesiące n=8
Mediana	2,45	1,47	1,33	1,26	1,45	1,05
Zakres	0,49-14,23	0,25-8,32	0,31-7,98	0,29-8,18	0,33-5,20	0,33-3,66
Zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym						
Mediana		1,08	1,19	1,07	1,46	1,01
Zakres		-0,12-5,91	0,06-6,25	0,02-6,05	-0,24-9,03	0,12-3,79
Procentowe zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym, n (%)						
$\geq 50\%$		10 (38)	9 (33)	9 (35)	8 (44)	3 (38)
$\geq 30\%$		17 (65)	21 (78)	20 (77)	12 (67)	6 (75)
$> 0\%$		25 (96)	27 (100)	26 (100)	16 (89)	8 (100)
Brak zmian		0	0	0	1 (6)	0
Wzrost guza w odniesieniu do pomiaru początkowego		1 (4)	0	0	1 (6)	0

Znaczenie i spójność wyników pierwszej analizy zostały potwierdzone

- zmianą objętości pierwotnych guzów SEGA na podstawie oceny dokonywanej przez badaczy ($p < 0,001$); u 75,0% pacjentów i 39,3% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie o odpowiednio $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$;
- zmianą całkowitej objętości SEGA oceniana na podstawie niezależnej oceny centralnej ($p < 0,001$) lub na podstawie oceny przeprowadzanej przez badaczy ($p < 0,001$).

U jednego z pacjentów spełnione zostały ustalone wcześniej kryteria powodzenia leczenia (zmniejszenie objętości SEGA o ponad 75%) i jego udział w badaniach został okresowo wstrzymany; jednak w ciągu 3 miesięcy zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Europejska Agencja Leków

- uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z naczyńniakomięśniakotłuszczakiem (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).
- wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z gwiaźdzakiem podwyżściótkowym olbrzymiokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na produkt leczniczy Votubia w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu C_{max} o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a C_{max} o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Votubia w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 L dla kompartmentu centralnego i 517 L dla kompartmentu obwodowego.

Biotransformacja

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całość aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusu po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 L/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po zabiegach przeszczepienia. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnano w ciągu dwóch tygodni. Wartości C_{max} są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. T_{max} występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka produktu leczniczego Votubia były oceniane w badaniu z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu 34 dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. AUC_{0-inf}) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku podtrzymują zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimusu. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepieniu (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimusu u pacjentów po przebytych przeszczepieniu.

Dzieci i młodzież

W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat z SEGA w przebiegu TSC minimalne stężenia w stanie stacjonarym u tego samego pacjenta były proporcjonalne do dawki po dawkach dobowych z zakresu od 1,5 do 14,6 mg/m² pc.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimusu podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepieniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusu oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Coxsackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona po dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; po 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te mieszczą się w zakresie terapeutycznym i ograniczają płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla zarodka i płodu po ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło po dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na zarodki objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

Objawy toksyczności ogólnoustrojowej w badaniach nad toksycznym wpływem na młode szczury obejmowały mniejszy przyrost masy ciała, zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu oraz opóźnienie wystąpienia kluczowych momentów rozwojowych; objawy ustępowały całkowicie lub częściowo po przerwaniu podawania produktu leczniczego. Wydaje się, że nie ma znaczących różnic dotyczących wrażliwości młodych zwierząt na działania niepożądane ewerolimusu w porównaniu z dorosłymi, prawdopodobnie z wyjątkiem zmian w soczewce charakterystycznych dla szczurów (młode zwierzęta wydają się bardziej podatne). Badania dotyczące toksyczności z udziałem młodych małp nie wykazały znaczących objawów toksyczności. Potencjalny wpływ na opóźnienie wzrostu/rozwoju w przypadku długotrwałego leczenia pacjentów z SEGA nie jest znany.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimusu myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet po największych dawkach, będących odpowiednio 4,3 i 0,2 razy większymi od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamid/aluminium/PVC zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 10, 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/710/006-008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 wrzesień 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 wrzesień 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Kalendarz składania raportów o bezpieczeństwie (PSUR) powinien być zgodny z zaleceniami zawartymi w Raportach Oceniających PSUR i liście EURD.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

- **SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z Artykułem 14(7) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Wnioskodawca powinien się zobowiązać do przedstawienia wyników długoterminowej obserwacji czasu trwania odpowiedzi i czasu do progresji w badaniach C2485 i M2301.	31/03/2015

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Wnioskodawca powinien się zobowiązać do odpowiedniego udokumentowania danych farmakokinetycznych dotyczących ewerolimusu stosowanego u dzieci (CL/F, pozorna objętość, C_{max} , C_{min} , AUC, itp.), w tym (ale nie tylko) wpływu wieku, masy ciała, BSA, jednoczesnego stosowania induktorów enzymów w celu uzupełnienia obecnie niepełnej wiedzy o farmakokinetyce ewerolimusu w organizmie w tej grupie pacjentów.	31/12/2012
Podmiot odpowiedzialny powinien ponownie ocenić genotoksyczne zanieczyszczenia obecne w substancji czynnej ewerolimusie.	31/05/2012
Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć raport z badania klinicznego obejmujący przedłużenie badania M2302.	31/08/2015

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votubia 2,5 mg tabletki
Ewerolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek
30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/710/001	10 tabletek
EU/1/11/710/002	30 tabletek
EU/1/11/710/003	100 tabletek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Votubia 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 2,5 mg tabletki
Ewerolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votubia 5 mg tabletki
Ewerolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 5 mg ewerolimusu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/710/004	30 tabletek
EU/1/11/710/005	100 tabletek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Votubia 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 5 mg tabletki
Ewerolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 10 mg tabletki
Ewerolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 10 mg ewerolimusu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek
30 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/710/006	30 tabletek
EU/1/11/710/007	100 tabletek
EU/1/11/710/008	10 tabletek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Votubia 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 10 mg tabletki
Ewerolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Votubia 2,5 mg tabletki

Votubia 5 mg tabletki

Votubia 10 mg tabletki

Ewerolimus

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek **Votubia** i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku **Votubia**
3. Jak przyjmować lek **Votubia**
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek **Votubia**
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK VOTUBIA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Votubia to lek przeciwnowotworowy, który blokuje wzrost pewnych komórek w organizmie. Zawiera substancję czynną o nazwie ewerolimus, która może spowodować zmniejszenie rozmiaru guzów nerki zwanych chłoniakomięśniakotłuszczakami nerki oraz guzów mózgu nazywanych gwiazdziakami podwysciółkowymi olbrzymiokomórkowymi (ang. SEGA). Guzy te są spowodowane przez chorobę genetyczną o nazwie stwardnienie guzowate (ang. TSC).

Lek **Votubia** jest stosowany w leczeniu:

- chłoniakomięśniakotłuszczaków nerki w przebiegu TSC u dorosłych pacjentów niewymagających natychmiastowego leczenia chirurgicznego.
- SEGA związanego z TSC u dorosłych oraz dzieci w wieku 3 lat i starszych, u których przeprowadzenie operacji nie jest możliwe.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU VOTUBIA

U pacjentów leczonych z powodu chłoniakomięśniakotłuszczaków nerki w przebiegu TSC lek **Votubia** będzie przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC.

U pacjentów leczonych z powodu SEGA w przebiegu TSC lek **Votubia** może być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z SEGA, z możliwością przeprowadzania badań krwi, które wykażą ilość leku **Votubia** obecną we krwi.

Należy przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce. Gdy potrzebne są dodatkowe informacje o leku **Votubia** i wyjaśnienie, dlaczego właśnie ten lek został wybrany, należy skontaktować się z lekarzem.

Kiedy nie przyjmować leku Votubia

- **jeśli pacjent ma uczulenie** (nadwrażliwość) na ewerolimus, substancje podobne takie jak syrolimus lub temsyrolimus, lub którykolwiek z pozostałych składników leku Votubia (wymienionych w punkcie 6 „Co zawiera lek Votubia”).

Jeśli u pacjenta występowały reakcje alergiczne w przeszłości, należy zapytać lekarza o radę.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Votubia

Przed zastosowaniem leku Votubia należy poinformować lekarza o:

- chorobach wątroby lub chorobach, które mogły wpłynąć na stan wątroby. W takim przypadku lekarz może zmienić dawkę leku Votubia lub przerwać leczenie, zarówno na krótki czas, jak i na stałe.
- cukrzycy (za dużo cukru we krwi). Votubia może zwiększać stężenie cukru we krwi i nasilać cukrzycę. Taki stan może spowodować konieczność podawania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent odczuwa nadmierne pragnienie lub występuje częstsze oddawanie moczu.
- konieczności przyjęcia szczepionek w czasie leczenia lekiem Votubia, ponieważ szczepienie może być mniej skuteczne.
- wysokim stężeniu cholesterolu. Votubia może zwiększać stężenie cholesterolu i (lub) innych tłuszczów obecnych we krwi.
- przebytej ostatnio poważnej operacji lub niezagojonych ranach, będących wynikiem operacji. Votubia może utrudniać gojenie się ran.
- istniejącym zakażeniu. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Votubia może być konieczne wyleczenie istniejącego zakażenia.
- przebytych wcześniej zapaleniu wątroby typu B, ponieważ może dojść do ponownego wystąpienia choroby podczas leczenia lekiem Votubia (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Votubia może również:

- powodować owrzodzenia w jamie ustnej (owrzodzenie jamy ustnej).
- osłabiać układ odpornościowy. Dlatego pacjent może podlegać ryzyku zakażenia podczas przyjmowania leku Votubia. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub inne objawy zakażenia, należy skonsultować się z lekarzem.
- wpływać na czynność nerek. Dlatego podczas stosowania leku Votubia lekarz będzie kontrolował czynność nerek.
- wywoływać duszności, kaszel i gorączkę (patrz punkt 4. „Możliwe działania niepożądane”).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią te objawy.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w czasie leczenia pacjent będzie poddawany badaniom krwi, w celu kontrolowania liczby komórek krwi (białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi) i sprawdzenia, czy Votubia nie ma negatywnego wpływu na komórki krwi. Badania krwi będą również wykonywane, aby kontrolować czynność nerek (stężenia kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi lub białka w moczu), czynność wątroby (aktywność aminotransferaz) oraz stężenie cukru i cholesterolu we krwi, ponieważ Votubia może na nie wpływać.

U pacjentów otrzymujących lek Votubia w leczeniu SEGA w przebiegu TSC, przeprowadzanie regularnych badań krwi jest również konieczne do pomiaru ilości leku Votubia we krwi, ponieważ pomoże to lekarzowi ustalić dawkę leku Votubia, jaką pacjent powinien przyjmować.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Votubia u dzieci w wieku poniżej 3 lat z SEGA w przebiegu TSC.

Leku Votubia nie należy stosować u dzieci lub młodzieży z chłoniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu TSC i brakiem SEGA, ponieważ nie było to przedmiotem badań u tej grupy pacjentów.

Przyjmowanie innych leków

Votubia może wpływać na działanie innych leków. Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki równocześnie z lekiem Votubia, lekarz może zmienić dawkę leku Votubia lub innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach oraz zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania wszelkich leków, również tych, które wydawane są bez recepty. Należy w szczególności powiadomić lekarza o przyjmowanych lekach, zawierających którąkolwiek z następujących substancji czynnych:

Niżej wymienione leki przyjmowane z lekiem Votubia mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych:

- ketokonazol, itraconazol, worykonazol lub flukonazol i inne leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- klarytromycyna, telitromycyna lub erytromycyna, antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- rytonawir, efawirenz lub newirapina i inne leki stosowane w leczeniu HIV/AIDS.
- werapamil lub diltiazem stosowane w leczeniu chorób serca lub nadciśnienia.
- cyklosporyna, lek stosowany w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu przez organizm.

Niżej wymienione leki mogą zmniejszać skuteczność leku Votubia:

- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji i innych zaburzeń.
- deksametazon, prednizon lub prednizolon, kortykosteroidy stosowane w leczeniu różnych chorób, m.in. stanów zapalnych lub zaburzeń immunologicznych.
- fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w powstrzymywaniu różnego rodzaju drgawek.

Należy unikać przyjmowania wszystkich wymienionych powyżej leków w okresie leczenia lekiem Votubia. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z powyższych leków, lekarz może zamienić ten lek na inny lub zmienić wielkość dawki leku Votubia.

Jeżeli pacjent przyjmuje leki przeciwdrgawkowe, zmiana dawki leku przeciwdrgawkowego (zwiększenie lub zmniejszenie) może zmieniać wymaganą dawkę leku Votubia. Lekarz podejmie decyzję o zmianie dawki. Należy poinformować lekarza o zmianie dawki leku przeciwdrgawkowego.

Stosowanie leku Votubia z jedzeniem i pićm

Lek Votubia należy zażywać o tej samej porze każdego dnia, zawsze jednakowo z posiłkiem lub bez. Należy unikać jedzenia grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego w okresie leczenia lekiem Votubia.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Votubia może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub karmionemu piersią dziecku.

Nie zaleca się przyjmowania leku Votubia w czasie ciąży. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia lekiem Votubia i przez 8 tygodni po zakończeniu leczenia. Jeżeli, pomimo tych środków, pacjentka podejrzewa, że mogła zajść w ciążę, należy skontaktować się z lekarzem **przed** zażyciem leku Votubia.

Nie należy karmić piersią w okresie stosowania leku Votubia. Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Płodność

Votubia może wpływać na płodność mężczyzn i kobiet. Należy powiedzieć lekarzowi o zamiarze posiadania dzieci.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku odczuwania zmęczenia o niewyjaśnionej przyczynie (zmęczenie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym), należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Votubia

Votubia zawiera laktozę (cukier z mleka). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK VOTUBIA

Lek Votubia należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U pacjentów stosujących lek Votubia w leczeniu chłoniakomięśniakotłuszczaka nerki w przebiegu TSC zazwyczaj stosowana dawka leku wynosi 10 mg i należy ją przyjmować raz na dobę.

Lekarz prowadzący może zalecić stosowanie większej lub mniejszej dawki w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta, na przykład u osób z chorobami wątroby lub przyjmujących pewne inne leki oprócz leku Votubia.

U pacjentów przyjmujących lek Votubia w leczeniu SEGA w przebiegu TSC lekarz określi dawkę leku Votubia w zależności od powierzchni ciała oraz innych zażywanych leków. Przeprowadzanie badań krwi może być konieczne w czasie leczenia lekiem Votubia, w celu pomiaru ilości leku Votubia we krwi i określenia optymalnej dawki dobowej. Należy stosować się do zaleceń lekarza dotyczących ilości przyjmowanego leku.

W przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.) w okresie stosowania leku Votubia, lekarz może zmniejszyć dawkę leku lub przerwać leczenie, na krótki czas lub na stałe.

Lek Votubia należy przyjmować raz dziennie, o tej samej porze dnia. Lek należy przyjmować zawsze w ten sam sposób z jedzeniem lub bez.

Tabletkę(i) Votubia należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać. Jeżeli tabletki nie mogą zostać połknięte, można rozpuścić je w szklance wody:

- Odpowiednią liczbę tabletek umieścić w szklance z wodą (około 30 ml).
- Delikatnie mieszać, dopóki tabletki(i) nie rozpuści się, a następnie od razu wypić zawartość szklanki.
- Uzpełnić szklankę taką samą ilością wody (około 30 ml), delikatnie zamieszać pozostałą zawartość i wypić całą ilość, aby mieć pewność, że cała dawka została przyjęta.
- Jeśli zajdzie taka potrzeba, należy wypić dodatkową ilość wody, aby wypłukać pozostałą ilość z ust.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Votubia

- W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Votubia lub jeżeli inna osoba przypadkowo zażyje tabletki, należy natychmiast udać się do lekarza lub do szpitala. Konieczna może być pilna interwencja medyczna.
- Należy pokazać lekarzowi tekturowe opakowanie leku i niniejszą ulotkę, aby można było stwierdzić, który lek został przedawkowany.

Pominięcie zastosowania leku Votubia

W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Votubia

Nie należy przerywać przyjmowania leku Votubia bez polecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Votubia może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą wystąpić z pewną częstością, określoną następująco:

Bardzo często:	występuje częściej niż u 1 na 10 pacjentów
Często:	występuje u 1 do 10 pacjentów na 100 pacjentów
Niezbyt często:	występuje u 1 do 10 pacjentów na 1 000 pacjentów
Rzadko:	występuje u 1 do 10 pacjentów na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko:	występuje rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
Częstość nieznana:	nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z **poważnych działań niepożądanych**:

- **Problemy z płucami lub oddychaniem** (bardzo często): nowe lub nasilające się objawy, takie jak kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność o nagłym początku lub odkrztuszanie krwi. To mogą być objawy takich stanów chorobowych jak zapalenie płuc lub zatorowość płucna, których skutki mogą zagrażać życiu. Lekarz może przerwać lub zakończyć leczenie lekiem Votubia i włączyć inny lek pomagający w opanowaniu tych działań niepożądanych.
- **Zakażenia** (bardzo często), w tym zakażenia w obrębie klatki piersiowej, poważne zakażenia takie jak zatrucia krwi i zakażenia występujące zazwyczaj jedynie u pacjentów po przeszczepieniu narządów, takie jak zakażenia grzybicze z gorączką, dreszczami lub innymi objawami zakażenia.
- **Zaburzenia nerek**: zmiana częstości lub brak oddawania moczu mogą być objawem niewydolności nerek i były obserwowane u niektórych pacjentów przyjmujących lek Votubia.
- **Obrzęk** głównie twarzy i gardła, powodujący trudności w oddychaniu (objawy reakcji nadwrażliwości).

Do innych działań niepożądanych leku Votubia należą:

Bardzo częste działania niepożądane

- Zakażenia, w tym zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia zatok (zapalenie zatok), zakażenie ucha środkowego (zapalenie ucha środkowego) i przeziębienie (zapalenie części nosowej gardła).
- **Zapalenie jamy ustnej**, ból lub uczucie dyskomfortu lub otwarte rany w jamie ustnej. **Należy poinformować lekarza** o pojawieniu się którejkolwiek z tych objawów, ponieważ mogą one wymagać leczenia płynem do płukania jamy ustnej lub żelem. Niektóre płyny do płukania jamy ustnej i żele mogą zaostrzać stan wrzodów i dlatego przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek preparatu należy skonsultować się z lekarzem.
- Duże stężenie cholesterolu i innych tłuszczów we krwi (hipercholesterolemia).

Częste działania niepożądane

- Zmniejszona liczba pewnych komórek krwi, które pomagają w krzepnięciu krwi (małopłytkowość).
- Zmniejszona zawartość hemoglobiny (anemia), która może prowadzić do blednięcia skóry lub uczucia zmęczenia.
- Zmniejszona liczba krwinek białych we krwi (leukopenia lub neutropenia), co może zwiększać ryzyko infekcji.
- Duże stężenie we krwi pewnego rodzaju tłuszczów zwanych triglicerydami (hipertriglicerydemia).
- Duże stężenie we krwi pewnego rodzaju tłuszczów zwanych lipidami (hiperlipidemia).
- Małe stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia).
- Zmniejszony apetyt.
- Napady padaczkowe (drgawki).
- Ból głowy.
- Zaburzenia odczuwania smaku.
- Zaróżowienie oka lub zaczerwienienie oka, wydzielina z oka ze swędzeniem, zaczerwienieniem (objawy zapalenia spojówek).
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie).
- Krwawienie (krwotok).
- Kaszel.
- Zapalenie tkanki wyściełającej żołądek (zapalenie błony śluzowej żołądka).
- Biegunka.
- Wymioty.
- Nudności.
- Ból lub powiększenie dziąseł (zapalenie dziąseł).
- Ból żołądka.
- Wzdęcia.
- Zaparcie.
- Wysypka, trądzik, wysypka skórna lub krosty na ciele, które wyglądają podobnie do trądziku.
- Suchość skóry, swędzenie (świąd).
- Utrata włosów (łysienie).
- Białko w moczu wykrywane w badaniach laboratoryjnych (białkomocz).
- Zaburzenia miesiączkowania takie jak brak miesiączki, nieregularne lub opóźnione krwawienia miesiączkowe, obfite krwawienia miesiączkowe lub krwawienia z pochwy.
- Torbiele jajnika.
- Uczucie zmęczenia.
- Gorączka.
- Drażliwość.
- Duża aktywność we krwi enzymu o nazwie dehydrogenaza mleczanowa, który dostarcza informacji o stanie zdrowia pewnych narządów.
- Zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane

- Skurcze mięśni, gorączka, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, co może być objawem zaburzeń mięśni (rozpadu mięśni prądkowanych).
- Zaburzenia snu (bezsenność).
- Pobudzenie.
- Agresja.
- Chwiejny chód (zaburzenia chodu).

Niżej wymienione działania niepożądane zgłaszano u pacjentów przyjmujących ewerolimus w leczeniu chorób innych niż TSC.

- Zaburzenia nerek: zmiana częstości lub brak oddawania moczu mogą być objawami niewydolności nerek i były obserwowane u niektórych pacjentów przyjmujących ewerolimus. Innymi objawami mogą być zmiany w wynikach prób czynnościowych nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny).
- Objawy niewydolności serca takie jak duszność, trudności w oddychaniu podczas leżenia, obrzęk stóp lub nóg.
- Niedrożność lub zwężenie naczynia krwionośnego (żyły) w nodze (zakrzepica żył głębokich). Do objawów należy obrzęk i (lub) ból w jednej nodze, zazwyczaj w łydce, zaczerwienienie lub rozgrzanie miejsca dotkniętego chorobą.
- Problemy z gojeniem się ran.
- Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia).

Reaktywację zapalenia wątroby typu B obserwowano u niektórych pacjentów przyjmujących ewerolimus. Należy powiedzieć lekarzowi jeśli w trakcie leczenia ewerolimusem wystąpią objawy zapalenia wątroby typu B. Do pierwszych objawów mogą należeć gorączka, wysypka skórna, ból i zapalenie stawów. Do pozostałych objawów mogą należeć zmęczenie, utrata apetytu, nudności, żółtaczka (zażółcenie skóry) i ból w górnej prawej części brzucha. Objawami zapalenia wątroby mogą być również jasne stolce lub ciemny moczu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK VOTUBIA

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Votubia po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
- Nie stosować leku Votubia, jeśli widoczne są oznaki uszkodzenia lub prób otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie może chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Votubia

- Substancją czynną jest ewerolimus.
Każda tabletkę leku Votubia 2,5 mg zawiera 2,5 mg ewerolimusu.
Każda tabletkę leku Votubia 5 mg zawiera 5 mg ewerolimusu.
Każda tabletkę leku Votubia 10 mg zawiera 10 mg ewerolimusu.
- Ponadto lek zawiera butylowany hydroksytoluen (E321), stearynian magnezu, laktozę jednowodną, hypromelozę, krospowidon typu A i laktozę bezwodną.

Jak wygląda lek Votubia i co zawiera opakowanie

Votubia 2,5 mg tabletki to białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki z wytłoczonym napisem „LCL” z jednej strony i nadrukiem „NVR” z drugiej.

Votubia 5 mg tabletki to białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki, z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie i nadrukiem „NVR” po drugiej stronie tabletki.

Votubia 10 mg tabletki to białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki, z wytłoczonym napisem „UHE” po jednej stronie i napisem „NVR” po drugiej stronie tabletki.

Lek Votubia 2,5 mg dostępny jest w opakowaniach zawierających 10, 30 lub 100 tabletek. Lek Votubia 5 mg dostępny jest w opakowaniach zawierających 30 lub 100 tabletek. Lek Votubia 10 mg dostępny jest w opakowaniach zawierających 10, 30 lub 100 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku. Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>