## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 2,5 mg tabletki
Votubia 5 mg tabletki
Votubia 10 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Votubia 2,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka zawiera 74 mg laktozy.

Votubia 5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 5 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka zawiera 149 mg laktozy.

Votubia 10 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 10 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka zawiera 297 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Votubia 2,5 mg tabletki

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 10,1 mm i szerokości około 4,1 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „LCL” na jednej stronie i „NVR” na drugiej.

Votubia 5 mg tabletki

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 12,1 mm i szerokości około 4,9 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą „5” na jednej stronie i „NVR” na drugiej.

Votubia 10 mg tabletki

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 15,1 mm i szerokości około 6,0 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „UHE” na jednej stronie i „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 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 TSC

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży z SEGA w przebiegu 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 przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC i monitorowaniu stężenia terapeutycznego leku.

Dawkowanie

*Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki związany z TSC*
Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

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

*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).

Dawkowanie jest ustalane indywidualnie na podstawie obliczonej powierzchni ciała pc. (ang. BSA, Body Surface Area) za pomocą wzoru Dubois'a, gdzie masa (m) wyrażona jest w kilogramach i wzrost (l) w centymetrach:

$$pc. = (m^{0,425} \times l^{0,725}) \times 0,007184$$

Zalcana dawka początkowa produktu leczniczego Votubia w leczeniu pacjentów z SEGA wynosi 4,5 mg/m$^2$ pc. Na podstawie symulacji farmakokinetycznych, wyższą dawkę początkową w wysokości 7 mg/m$^2$ pc. zaleca się u pacjentów w wieku od 1. do poniżej 3. roku życia (patrz punkt 5.2). Aby osiągnąć pożądaną dawkę, można połączyć różne dawki tabletek produktu leczniczego Votubia.

Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po co najmniej 1 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. Dawkę można zwiększyć, aby osiągnąć większe stężenie minimalne w obrębie zakresu docelowego, aby osiągnąć optymalną skuteczność w zależności od tolerancji.

Indywidualny schemat dawkowania należy dostosować przez stopniowe zwiększanie dawki o 2,5 mg, aby uzyskać docelowe stężenie minimalne dla optymalnej odpowiedzi klinicznej. Planując stopniowe dostosowywanie dawki należy uwzględnić skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, jednocześnie stosowaną terapię oraz obecne stężenie minimalne. Zindywidualizowany schemat stopniowego dostosowania dawki powinien opierać się na prostej proporcji:

Nowa dawka ewerolimusu = obecna dawka x (stężenie docelowe/obecne stężenie)

Na przykład, obecna dawka stosowana u pacjenta w oparciu o wielkość powierzchni ciała (pc.) wynosi 2,5 mg przy stężeniu w stanie stacjonarnym wynoszącym 4 ng/ml. Aby uzyskać docelowe stężenie powyżej niższej granicy $C_{min}$ wynoszącej 5 ng/ml, np. 8 ng/ml, nowa dawka ewerolimusu powinna wynosić 5 mg (zwiększenie o 2,5 mg względem obecnej dawki dobowej). W przypadkach, gdy zweryfikowana dawka nie jest wielokrotnością 2,5 mg, należy zaokrąglić ją do kolejnej dostępnej mocy tabletki.

Zalecenia dotyczące dawek stosowanych u dzieci i młodzieży z SEGA są takie same jak zalecenia dla dorosłych z SEGA, z wyjątkiem pacjentów w wieku od 1. do poniżej 3. roku życia oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz niżej podpunkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby" i punkt 5.2).

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

Jeśli osiągnięto stałą dawkę, u pacjentów ze zmienną BSA minimalne stężenia należy monitorować co 3 do 6 miesięcy, a u pacjentów ze stałą BSA co 6 do 12 miesięcy, przez cały okres leczenia.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

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

*Dostosowanie dawki w przypadku działań niepożądanych*
Postępowanie w przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia lub ciężkich działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Votubia. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane dla działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki, zalecana dawka jest o ok. 50% mniejsza niż podawana wcześniej dawka dobowa. W przypadku zmniejszenia dawki poniżej najmniejszej dostępnej dawki, należy rozważyć dawkowanie naprzemienne.

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku różnych działań niepożądanych (patrz także punkt 4.4).

**Tabela 1 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Votubia**

| **Działanie niepożądane** | **Nasilenie[1]** | **Dostosowanie dawki produktu leczniczego Votubia** |
|---|---|---|
| Nieinfekcyjne zapalenie płuc | 2. stopnia | Rozważyć przerwanie leczenia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio.<br>Przerwać leczenie, jeśli powrót do normy nie nastąpi w ciągu 4 tygodni. |
| | 3. stopnia | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. |

| | | |
|---|---|---|
| | | Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia. |
| | 4. stopnia | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia. |
| Zapalenie jamy ustnej | 2. stopnia | Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu złagodzenia objawów do stopnia ≤1.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce.<br>W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 3. stopnia | Okresowo przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 4. stopnia | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia. |
| Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolicznych) | 2. stopnia | Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki.<br>Jeśli objawy toksyczności stają się nietolerowane, należy okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce.<br>Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 3. stopnia | Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1.<br>Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia. |
| | 4. stopnia | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia. |
| Zaburzenia metaboliczne (np. hiperglikemia, dyslipidemia) | 2. stopnia | Brak konieczności dostosowania dawki. |
| | 3. stopnia | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 4. stopnia | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia. |
| Trombocytopenia | 2. stopień (<75, ≥50x$10^9$/l) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1 (≥75x$10^9$/l). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. |

| | | |
|---|---|---|
| | 3. i 4. stopień ($<50x10^9$/l) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1 ($\geq 75x10^9$/l). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| Neutropenia | 2. stopień ($\geq 1x10^9$/l) | Brak konieczności dostosowania dawki. |
| | 3. stopień ($<1, \geq 0,5x10^9$/l) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤2 ($\geq 1x10^9$/l). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. |
| | 4. stopień ($<0,5x10^9$/l) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤2 ($\geq 1x10^9$/l). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| Gorączka neutropeniczna | 3. stopień | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤2 ($\geq 1,25x10^9$/l) i ustąpi gorączka. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 4. stopień | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia. |

[1] Stopniowanie nasilenia objawów według National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 3.0

*Monitorowanie stężenia terapeutycznego*

U pacjentów z SEGA **konieczne** jest monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody. Minimalne stężenia należy oceniać po co najmniej około 1 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, po wszelkich zmianach dawki lub postaci farmaceutycznej, po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5) lub po wszelkich zmianach stanu wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) (patrz niżej podpunkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby" i punkt 5.2). Minimalne stężenia należy oceniać 2 do 4 tygodni po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5), ponieważ należy uwzględnić czas naturalnego rozkładu indukowanych enzymów.

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 jakiejkolwiek zmianie czynności wątroby (w skali Child-Pugh) (patrz niżej podpunkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby" oraz punkt 5.2).

Jeśli jest to możliwe, w czasie całego leczenia należy stosować te same metody i laboratorium w celu monitorowania stężenia terapeutycznego.

*Zmiana postaci farmaceutycznej*

Produkt leczniczy Votubia jest dostępny w dwóch postaciach farmaceutycznych: tabletek i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Produktu leczniczego Votubia w postaci tabletek i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej **nie** należy stosować zamiennie. Nie można łączyć obu postaci farmaceutycznych w celu osiągnięcia pożądanej dawki. Trzeba konsekwentnie stosować tą samą postać farmaceutyczną, właściwą w leczeniu danego wskazania.

Podczas zamiany postaci farmaceutycznej, dawkę należy dostosować do wyrażonej w miligramach najbliżej mocy nowej postaci farmaceutycznej a minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po co najmniej 1 tygodniu (patrz powyżej „Monitorowanie stężenia terapeutycznego").

*Szczególne grupy pacjentów*
*Pacjenci w podeszłym wieku*
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:
Proukt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów wieku <18 lat z SEGA i zaburzeniami czynności wątroby.

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): 50% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): produkt leczniczy Votubia jest zalecany tylko, gdy pożądane korzyści przewyższają ryzyko. W takim przypadku nie wolno przekraczać 25% dawki obliczonej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).

Stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oznaczyć po co najmniej 1 tygodniu po każdej zmianie stanu wątroby (wg skali Child-Pugh).

*Dzieci i młodzież*
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu TSC bez SEGA. Dane nie są dostępne.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani profilu farmakokinetycznego produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku poniżej 1 roku z SEGA w przebiegu TSC. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Wyniki badania klinicznego nie wskazywały na wpływ produktu leczniczego Votubia na wzrost i dojrzewanie płciowe.

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 pacjenci z SEGA w przebiego TSC nie są w stanie połknąć tabletek, produkt leczniczy Votubia można całkowicie rozpuścić w szklance z około

30 ml wody mieszając delikatnie, do momentu aż tabletka(i) całkowicie się rozpuści(szczą) (około 7 minut), 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 wymienioną w punkcie 6.1.

## 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. W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, takie jak pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jiroveci (carinii) (PJP, PCP) (patrz niżej podpunkt „Zakażenia"). 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.

U pacjentów, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc (PJP, PCP).

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, kandydoza lub pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP. PCP) i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie posocznicy [w tym wstrząsu septycznego], niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

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.

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Występowanie PJP/PCP może być związane z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Należy rozważyć profilaktykę PJP, PCP u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych.

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).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej, w tym owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.8). Zapalenie jamy ustnej występuje głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wyniki badania z jedną grupą terapeutyczną z udziałem pacjentek po menopauzie z rakiem piersi leczonych produktem leczniczym Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem sugerowały, że stosowanie bezalkoholowego doustnego roztworu kortykosteroidu podawanego jako płyn do płukania jamy ustnej w pierwszych 8 tygodniach leczenia może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej (patrz punkt 5.1). Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej może zatem obejmować profilaktyczne (u dorosłych) i (lub) terapeutyczne stosowanie terapii miejscowych, takich jak bezalkoholowy doustny roztwór kortykosteroidu w postaci płynu do płukania jamy ustnej. Należy jednak unikać stosowania produktów zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Zaleca się monitorowanie pod kątem zakażenia grzybiczego i jego leczenia, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leki na bazie steroidów. 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 produktem leczniczym Votubia 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*
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia 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 we krwi*
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia obserwowano przypadki hiperglikemii (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. Częstsze kontrolowanie zaleca się, kiedy produkt leczniczy Votubia jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia.

*Stężenie lipidów we krwi*
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii). Zaleca się także, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie

*Parametry hematologiczne*
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia 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, glikoproteiny P (PgP). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania ***umiarkowanych*** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Może być konieczne kontrolowanie stężeń minimalnych ewerolimusu oraz modyfikacja dawki produktu leczniczego Votubia (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z ***silnymi*** inhibitorami CYP3A4/PgP 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.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Votubia w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Votubia jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim

indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną, pochodnymi alkaloidów sporyszu lub karbamazepiną), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów:

- **w wieku ≥18 lat z** jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (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). Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzieży z SEGA, które nie wymagają natychmiastowego leczenia, zaleca się ukończenie zalecanej serii szczepień żywymi wirusami zgodnie z lokalnymi wymaganiami dotyczącymi leczenia.

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 okołooperacyjnym.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Powikłania radioterapii

Po zastosowaniu ewerolimusu w trakcie lub krótko po zakończeniu radioterapii zgłaszano poważne i ciężkie reakcje popromienne (takie jak popromienne zapalenie przełyku, popromienne zapalenie płuc i popromienne uszkodzenia skóry), w tym przypadki śmiertelne. Dlatego u pacjentów stosujących ewerolimus należy zachować ostrożność w przypadku nasilenia toksyczności w ścisłym związku czasowym z radioterapią.

Ponadto, u pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy byli w przeszłości poddawani radioterapii, zgłaszano zespół popromienny (RRS, ang. radiation recall syndrome). W przypadku wystąpienia RRS należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia ewerolimusem.

## 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 2 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 2 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)<br>$C_{max}$ ↑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)<br>$C_{max}$ ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5) | Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP.<br><br>*Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:*<br>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. W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 2 do 3 dni |
| **Imatynib** | AUC ↑ 3,7-krotnie<br>$C_{max}$ ↑ 2,2-krotnie | |
| **Werapamil** | AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3)<br>$C_{max}$ ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8) | |
| **Cyklosporyna, doustnie** | AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7)<br>$C_{max}$ ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6) | |
| **Kannabidiol (inhibitor PgP)** | AUC ↑2,5-krotnie<br>$C_{max}$ ↑2,5-krotnie | |
| **Flukonazol** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC. | |
| **Diltiazem** | | |
| **Dronedaron** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC. | |
| **Amprenawir, fosamprenawir** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | (przeciętny czas eliminacji większości najczęściej stosowanych umiarkowanych inhibitorów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Votubia do wielkości stosowanej przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).<br><br>*Pacjenci z SEGA związanym z TSC:*<br>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 co najmniej 1 tygodnu od rozpoczęcia podawania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 2 do 3 dni (przeciętny czas eliminacji większości najczęściej stosowanych umiarkowanych inhibitorów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Votubia do wielkości stosowanej przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po co najmniej 1 tygodniu później (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 oraz umiarkowane* induktory CYP3A4/PgP** | | |
| **Ryfampicyna** | AUC ↓63%<br>(zakres 0-80%)<br>$C_{max}$ ↓58%<br>(zakres 10-70%) | Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Votubia z silnymi induktorami CYP3A4.<br><br>*Pacjenci z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki związanym z TSC:*<br>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 |
| **Deksametazon** | Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC. | |
| **Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)** | Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC. | |
| **Efawirenz, newirapina** | Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | 5 mg lub mniej, 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 należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 3 do 5 dni (uzasadniony czas odwrócenia indukcji enzymów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Votubia do wielkości sprzed skojarzonego leczenia (patrz także Monitorowanie stężenia terapeutycznego w punkcie 4.2).<br><br>*Pacjenci z SEGA związanym z TSC:*<br>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.<br><br>Włączenie kolejnego jednocześnie stosowanego silnego induktora CYP3A4 nie musi powodować konieczności dodatkowego dostosowania dawki. Należy oznaczyć minimalne stężenie ewerolimusu po 2 tygodniach od włączenia dodatkowego induktora. W razie konieczności należy dostosować dawkę dokonując zmian o 2,5 mg, aby utrzymać docelowe stężenie minimalne.<br><br>Zakończenie leczenia jednym z wielu silnych induktorów CYP3A4 może nie powodować konieczności dodatkowego dostosowania dawki. Należy oznaczyć minimalne stężenie |

| | | |
|---|---|---|
| | | ewerolimusu po 2 tygodniach od zakończenia leczenia jednym z wielu silnych induktorów CYP3A4. W razie przerwania leczenia wszystkimi silnymi induktorami należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 3 do 5 dni (uzasadniony czas odwrócenia indukcji enzymów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Votubia do wielkości sprzed skojarzonego leczenia. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić 2 do 4 tygodni później, ponieważ należy uwzględnić czas naturalnego rozkładu indukowanych enzymów (patrz punkty 4.2 i 4.4). |
| **Dziurawiec (*Hypericum Perforatum*)** | 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. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwegeo substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości $C_{max}$ midazolamu i 30% wzrost $AUC_{(0\text{-}inf)}$ midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 jelitowego przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

W badaniu EXIST-3 (badanie CRAD001M2304) ewerolimus powodował około 10% zwiększenie stężenia leków przeciwpadaczkowych przed podaniem ich dawki. Dotyczyło to takich leków przeciwpadaczkowych jak karbamazepina, klobazam oraz metabolit klobazamu, N-demetyloklobazam. Zwiększenie stężenia przed podaniem dawki tych leków przeciwpadaczkowych może nie mieć znaczenia klinicznego, ale można rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwpadaczkowych o wąskim indeksie terapeutycznym, np. karbamazepiny. Ewerolimus nie miał wpływu na stężenie przed podaniem dawki w przypadku leków przeciwpadaczkowych będących substratami CYP3A4 (klonazepamu, diazepamu, felbamatu i zonisamidu).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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 brzusznemu TY21.

Powikłania radioterapii

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano nasilenie toksyczności radioterapii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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.

W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem.

Ciąża

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 i kobietom w okresie rozdrodczym, 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 podczas leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

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 i kobiet może być zagrożona podczas leczenia ewerolimusem (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Votubia wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. 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 trzech głównych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, w tym w badaniach z okresami leczenia podwójnie zaślepionego i otwartego oraz na nierandomizowanym,

otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy (n=612, w tym 409 pacjentów w wieku <18 lat; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 36,8 miesiąca [zakres od 0,5 do 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy porównujące leczenie wspomagające z dużą i małą ekspozycją na ewerolimus (zakres małych stężeń minimalnych [LT] wynoszący 3-7 ng/ml [n=117] i zakres dużych stężeń minimalnych [HT] wynoszący 9-15 ng/ml [n=130]) z placebo (n=119) u pacjentów z opornymi na leczenie częściowymi napadami padaczkowymi w przebiegu TSC, otrzymujących 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych. Mediana czasu trwania podwójnie zaślepionej fazy badania wyniosła 18 tygodni. Skumulowana mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Votubia (361 pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ewerolimusu) wyniosła 30,4 miesiąca (zakres od 0,5 do 48,8).
- EXIST-2 (CRAD001M2302): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniu 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. Skumulowana mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Votubia (112 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ewerolimusu) wyniosła 46,9 miesiąca (zakres od 0,5 do 63,9).
- 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. Skumulowana mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Votubia (111 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ewerolimusu) wyniosła 47,1 miesiąca (zakres od 1,9 do 58,3).
- CRAD001C2485: było to prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SEGA (n=28). Mediana czasu ekspozycji wyniosła 67,8 miesięcy (zakres od 4,7 do 83,2).

Poniżej opisano zdarzenia niepożądane, uznane za związane ze stosowaniem produktu leczniczego Votubia (działania niepożądane), na podstawie przeglądu i oceny medycznej wszystkich zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w powyższych badaniach.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi ≥1/10) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, gorączka, zapalenie nosogardzieli, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, wysypka, ból głowy, brak miesiączki, trądzik, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, nieregularne miesiączkowanie, zapalenie gardła, zmniejszony apetyt, zmęczenie, hipercholesterolemia i nadciśnienie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania ≥1%) były zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, brak miesiączki, neutropenia, gorączka, nieregularne miesiączkowanie, hipofosfatemia, biegunka i zapalenie tkanki łącznej. Stopnie nasilenia według CTCAE w wersji 3.0 i 4.03.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3. 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 fazie badania). Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥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 3. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach z TSC**

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Bardzo często | Zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc [a], zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła |
| Często | Zapalenie ucha środkowego, zapalenie tkanki łącznej, paciorkowcowe zapalenie gardła, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie dziąseł |
| Niezbyt często | Półpasiec, posocznica, wirusowe zapalenie oskrzeli |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Często | Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, limfopenia |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Często | Nadwrażliwość |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Bardzo często | Zmniejszony apetyt, hipercholesterolemia |
| Często | Hipertriglicerydemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglikemia |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Często | Bezsenność, agresja, drażliwość |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | Ból głowy |
| Niezbyt często | Zaburzenia smaku |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Bardzo często | Nadciśnienie |
| Często | Obrzęk limfatyczny |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Bardzo często | Kaszel |
| Często | Krwawienie z nosa, zapalenie płuc |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | Zapalenie jamy ustnej [b], biegunka, wymioty |
| Często | Zaparcie, nudności, ból brzucha, wzdęcia, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Bardzo często | Wysypka [c], trądzik |
| Często | Suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie 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** | |
| Bardzo często | Brak miesiączki [d], nieregularna menstruacja [d] |
| Często | Krwotok miesiączkowy, torbiel jajnika, krwotok z pochwy, |
| Niezbyt często | Opóźniona menstruacja [d] |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Bardzo często | Gorączka, uczucie zmęczenia |
| **Badania diagnostyczne** | |
| Często | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia hormonu luteinizującego, zmniejszenie masy ciała |
| Niezbyt często | Zwiększenie stężenia we krwi hormonu pobudzającego pęcherzyk jajnikowy |

| **Urazy, zatrucie i powikłania po zabiegach** | |
|---|---|
| Częstość nieznana[e] | Zespół przypominający radioterapię, nasilenie reakcji popromiennej |

[a] W tym pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
[b] W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, aftowe owrzodzenia; (często) owrzodzenie języka, owrzodzenie warg i (niezbyt często) ból dziąseł, zapalenie języka
[c] W tym (bardzo często) wysypka; (często) wysypka rumieniowa, rumień i (niezbyt często) wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista
[d] Częstość występowania przedstawiona na podstawie zbiorczych danych pochodzących od leczonych kobiet w wieku od 10 do 55 lat
[e] Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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.

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta (patrz punkt 4.4).

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.

W badaniach klinicznych i spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano obrzęk naczynioruchowy przy jednoczesnym i bez jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy, 22 z 28 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18. roku życia i w badaniu III fazy, 101 z 117 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18 lat. W głównym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC, 299 z 366 pacjentów było w wieku poniżej 18 lat. Rodzaj, częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u dzieci i młodzieży były ogólnie takie same, jak obserwowane u pacjentów dorosłych, z wyjątkiem zakażeń, które były zgłaszane z większą częstością i nasileniem u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Łącznie u 49 ze 137 pacjentów (36%) w wieku <6 lat wystąpiły zakażenia stopnia 3. i 4., w porównaniu z 53 z 272 pacjentów (19%) w wieku od 6 do <18 lat i 27 z 203 pacjentów (13%) w wieku ≥18 lat. Zgłoszono dwa przypadki zgonu spowodowanego zakażeniem wśród 409 pacjentów w wieku <18 lat otrzymujących ewerolimus.

Osoby w podeszłym wieku

W łączonej, populacji onkologicznej, ocenianej pod względem bezpieczeństwa 37% pacjentów leczonych evrolimusem było w wieku ≥65 lat. Liczba pacjentów onkologicznych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥65 lat (20% w porównaniu z 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc), uczucie zmęczenia, duszność i zapalenie błony śluzowej żołądka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

### 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 podejrzewania przedawkowania ewerolimusu 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, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EG02

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona 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 może zmniejszać stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). U pacjentów z TSC, leczenie ewerolimusem zwiększa stężenie VEGF-A i zmniejsza stężenie VEGF-D. Ewerolimus jest

silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, 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 TSC, mutacja dezaktywnująca w genie TSC1 lub TSC2 prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie.

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).

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka, określany przez centralną pracownię radiologiczną. Analizę stratyfikowano z uwzględnieniem zastosowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy 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 najlepszej całościowej 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 4).

Pacjenci początkowo leczeni placebo mogli zmienić leczenie na ewerolimus w chwili progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka i po stwierdzeniu, że leczenie ewerolimusem było lepsze niż leczenie placebo. W chwili przeprowadzania analizy końcowej (4 lata po randomizacji ostatniego pacjenta) mediana czasu ekspozycji na ewerolimus wyniosła 204,1 tygodnie (zakres od 2 do 278). Wskaźnik najlepszej całościowej odpowiedzi ze strony naczyniakomięśniakotłuszczaka wzrósł do 58,0% (95% CI: 48,3, 67,3) przy wskaźniku stabilizacji choroby wynoszącym 30,4% (Tabela 4).

Wśród pacjentów leczonych ewerolimusem podczas badania nie zgłoszono żadnych przypadków nefrektomii związanej z obecnością naczyniakomięśniakotłuszczaka i tylko jeden przypadek embolizacji naczyń nerkowych.

**Tabela 4 EXIST-2 - Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka**

| | Analiza pierwotna[3] | | | Analiza końcowa[4] |
|---|---|---|---|---|
| | **Votubia n=79** | **Placebo n=39** | **Wartość p** | **Votubia n=112** |
| **Analiza pierwotna** | | | | |
| **Wskaźnik odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka [1,2] – %** | 41,8 | 0 | <0,0001 | 58,0 |
| 95% CI | 30,8, 53,4 | 0,0, 9,0 | | 48,3, 67,3 |
| **Najlepsza całościowa odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka – %** | | | | |
| Odpowiedź | 41,8 | 0 | | 58,0 |
| Stabilizacja choroby | 40,5 | 79,5 | | 30,4 |
| Progresja | 1,3 | 5,1 | | 0,9 |
| Ocena nie jest możliwa | 16,5 | 15,4 | | 10,7 |

1 Według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej

2 Odpowiedź naczyniakomięśniakotłuszczaka została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź definiowano jako: ≥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.

3 Analiza pierwotna okresu leczenia badania podwójnie ślepej próby

4 Analiza końcowa obejmuje pacjentów, którzy zmienili leczenie po wcześniejszym stosowaniu placebo; mediana czasu trwania ekspozycji na ewerolimus wyniosła 204,1 tygodni

Analogiczne efekty leczenia w odniesieniu do odsetka odpowiedzi naczyniakomięśniakotłuszczaka były obserwowane we wszystkich ocenianych podgrupach (tj. w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy w porównaniu z pacjentami niestosującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy, w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć, wiek i rasę) w pierwotnej analizie skuteczności.

W analizie końcowej zmniejszenie objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka uległo poprawie po dłuższym leczeniu produktem leczniczym Votubia. W tygodniu 12., 96. i 192. obserwowano ≥30% zmniejszenie objętości odpowiednio u 75,0%, 80,6% i 85,2% leczonych pacjentów. Podobnie, w tych samych punktach czasowych obserwowano ≥50% zmniejszenie objętości odpowiednio u 44,2%, 63,3% i 68,9% leczonych pacjentów.

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. W analizie końcowej mediana czasu do progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka nie została osiągnięta. Progresję naczyniakomięśniakotłuszczaka obserwowano u 14,3% pacjentów. Szacowany wskaźnik braku progresji naczyniakomięśniakotłuszczaka po 24 miesiącach i 48 miesiącach wyniósł odpowiednio 91,6% i 83,1%.

W analizie pierwotnej 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). W analizie końcowej odsetek odpowiedzi ze strony zmian skórnych wzrósł do 68,2% (95% CI: 58,5, 76,9), przy czym jeden pacjent zgłosił potwierdzoną całkowitą odpowiedź kliniczną ze strony zmian skórnych, a u żadnego pacjenta nie doszło do progresji choroby jako najlepszej odpowiedzi na leczenie.

W analizie eksploracyjnej pacjentów z TSC z naczyniakomięśniakotłuszczakiem i jednocześnie z SEGA, wskaźnik odpowiedzi ze strony SEGA (odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem objętości docelowych zmian względem stanu wyjściowego przy braku progresji) wyniósł 10,3% w grupie otrzymującej ewerolimus w analizie pierwotnej (w porównaniu z brakiem odpowiedzi zgłaszanym u 13 pacjentów losowo przydzielonych do grupy placebo ze zmianą SEGA na początku badania) i wzrósł do 48,0% w analizie końcowej.

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

**Tabela 5 EXIST-2 - Odsetki odpowiedzi ze strony naczyniakomięśniakotłuszczaka w zależności od stężenia $C_{min}$ uśrednionego w czasie, w analizie pierwotnej**

| $C_{min}$ 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"

<u>*SEGA w przebiegu TSC*</u>
*Badanie III fazy z udziałem pacjentów z SEGA*
EXIST-1 (Badanie CRAD001M2301) randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące produkt leczniczy Votubia z placebo u pacjentów z SEGA, niezależnie od wieku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia lub do grupy otrzymującej placebo. Kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej jednej zmiany SEGA o najdłuższej średnicy ≥1,0 cm, określanej w badaniu MRI (na podstawie oceny miejscowej pracowni radiologicznej). Ponadto, włączenie do badania wymagało obecności dowodów na wzrost SEGA w seryjnie wykonywanych badaniach radiologicznych, obecności nowej zmiany o wielkości ≥1 cm w najdłuższym wymiarze bądź nowo rozpoznanego wodogłowia lub jego pogorszenia.

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

Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi, przedstawionymi w kolejności oceny, były: bezwzględna zmiana częstości występowania wszystkich napadów w 24-godzinnym badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia, czas do progresji SEGA oraz wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do zmian skórnych.

Łącznie zrandomizowano 117 pacjentów, 78 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia i 39 do grupy placebo. Obie grupy badane były na ogół zrównoważone pod względem parametrów demograficznych i wyjściowej charakterystyki choroby oraz wcześniejszego stosowania leków przeciw SEGA. W całej populacji, 57,3% pacjentów stanowili mężczyźni i 93,2% należało do rasy kaukaskiej. Mediana wieku całej populacji wynosiła 9,5 lat (zakres wieku grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia: 1,0 do 23,9; zakres wieku grupy otrzymującej placebo: 0,8 do 26,6), 69,2% pacjentów miało 3 do <18 lat i 17,1% miało <3 lat w chwili włączenia do badania.

Spośród pacjentów włączonych do badania u 79,5% występowały obustronne SEGA, u 42,7% stwierdzano ≥2 docelowe zmiany SEGA, u 25,6% pacjentów stwierdzano wzrost guza w niższej powierzchni komory, u 9,4% pacjentów stwierdzano dowody na głębokie zacieki miąższowe, u 6,8%

pacjentów występowało wodogłowie potwierdzone radiologicznie, a 6,8% pacjentów było wcześniej poddanych leczeniu chirurgicznemu w związku z SEGA; u 94,0% pacjentów w chwili rozpoczynania badania stwierdzano zmiany skórne, a u 37,6% występowały zmiany naczyniakomięśniakotłuszczakowe nerki (co najmniej jeden naczyniakomięśniakotłuszczak o najdłuższej średnicy ≥1 cm).

Mediana czasu trwania zaślepionego leczenia wyniosła 9,6 miesięcy (zakres: 5,5 do 18,1) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Votubia oraz 8,3 (zakres: 3,2 do 18,3) miesiące u pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki wskazują na przewagę produktu leczniczego Votubia nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli najlepszej całkowitej odpowiedzi SEGA (p<0,0001). Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 34,6% (95% CI: 24,2; 46.2) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie placebo (Tabela 6). Ponadto, u wszystkich 8 pacjentów z grupy produktu leczniczego Votubia z radiologicznymi dowodami na występowanie wodogłowia w chwili rozpoczynania badania stwierdzono zmniejszenie objętości komór.

Pacjenci początkowo leczeni placebo mogli zmienić leczenie na ewerolimus w chwili progresji SEGA oraz po stwierdzeniu, że leczenie ewerolimusem jest lepsze od leczenia placebo. Wszyscy pacjenci otrzymujący przynajmniej jedną dawkę ewerolimusu podlegali obserwacji aż do przerwania przyjmowania produktu leczniczego lub ukończenia badania. W chwili przeprowadzania końcowej analizy mediana czasu ekspozycji u wszystkich tych pacjentów wyniosła 204,9 tygodni (zakres od 8,1 do 253,7). Wskaźnik najlepszej całościowej odpowiedzi SEGA wzrósł do 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0) w analizie końcowej.

Żaden pacjent nie wymagał interwencji chirurgicznej z powodu SEGA przez cały czas trwania badania.

**Tabela 6 EXIST-1 – Odpowiedź SEGA**

| | **Analiza pierwotna[3]** | | | **Analiza końcowa[4]** |
|---|---|---|---|---|
| | **Votubia** | **Placebo** | **Wartość p** | **Votubia** |
| | **n=78** | **n=39** | | **n=111** |
| Wskaźnik odpowiedzi SEGA[1,2] - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95% CI | 24,2; 46,2 | 0,0; 9,0 | | 47,9; 67,0 |
| **Najlepsza całościowa odpowiedź SEGA - (%)** | | | | |
| Odpowiedź | 34,6 | 0 | | 57,7 |
| Stabilizacja choroby | 62,8 | 92,3 | | 39,6 |
| Progresja | 0 | 7,7 | | 0 |
| Ocena nie jest możliwa | 2,6 | 0 | | 2,7 |

[1] według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej

[2] odpowiedź SEGA została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź definiowano jako: ≥50% zmniejszenie sumarycznej objętości SEGA względem stanu wyjściowego oraz dodatkowo brak jednoznacznego pogorszenia zmian SEGA niebędących zmianami docelowymi oraz dodatkowo brak nowych SEGA wielkości ≥1 cm w najdłuższym wymiarze oraz dodatkowo brak nowego rozpoznania wodogłowia lub jego pogorszenia.

[3] Analiza pierwotna przeprowadzona dla podwójnie zaślepionej fazy badania

[4] W analizie końcowej uwzględniono pacjentów, którzy wcześniej byli w grupie placebo; mediana czasu ekspozycji na ewerolimus to 204,9 tygodnie.

Analogiczne efekty leczenia były obserwowane we wszystkich ocenianych podgrupach (tj. w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy w porównaniu z pacjentami niestosującymi leków przeciwpadaczkowcyh pobudzających enzymy, w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć i wiek) w analizie pierwotnej.

W podwójnie zaślepionej fazie badania zmniejszenie się objętości SEGA było widoczne w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Votubia: u 29,7% (22/74) pacjentów odnotowano zmniejszenie objętości o ≥50%, a u 73,0% (54/74) odnotowano zmniejszenie objętości o ≥30%. Trwałe zmniejszenie było wyraźne w 24. tygodniu, u 41,9% (31/74) pacjentów odnotowano zmniejszenie o ≥50%, a u 78,4% (58/74) pacjentów odnotowano ≥30% zmniejszenie objętości SEGA.

W populacji badania leczonej ewerolimusem (n=111), obejmującej pacjentów, z wcześniejszej grupy placebo, odpowiedź ze strony guza, której początek obserwowano już po 12 tygodniach leczenia ewerolimusem, utrzymywała się w późniejszych punktach czasowych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 50% zmniejszenie objętości SEGA wyniósł 45,9% (45/98) i 62,1% (41/66) w tygodniu 96. i 192. po rozpoczęciu leczenia ewerolimusem. Podobnie, odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 30% zmniejszenie objętości SEGA wyniósł 71,4% (70/98) i 77,3% (51/66) w tygodniu 96. i 192. po rozpoczęciu leczenia ewerolimusem.

Analiza najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego, zmiany częstości napadów, nie dała jednoznacznych wyników; dlatego mimo, iż dla dwóch kolejnych drugorzędowych punktów końcowych wyniki (czas do progresji SEGA i wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych) były pozytywne, nie mogły one zostać formalnie uznane za statystycznie znamienne.

Mediana czasu do wystąpienia progresji SEGA według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Progresję obserwowano wyłącznie w grupie placebo (15,4%; p=0,0002). Szacowany wskaźnik braku progresji po 6 miesiącach wyniósł 100% w grupie produktu leczniczego Votubia oraz 85,7% w grupie placebo. Długotrwała obserwacja pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej ewerolimusem i pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy następnie przeszli na leczenie ewerolimusem wykazała trwałość odpowiedzi.

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej, produkt leczniczy Votubia wykazał znaczącą klinicznie poprawę odpowiedzi ze strony zmian skórnych (p=0,0004), przy wskaźnikach odpowiedzi wynoszących 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia oraz 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) w grupie otrzymującej placebo. W chwili przeprowadzania analizy końcowej, wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych wzrósł do 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

*Badanie II fazy z udziałem pacjentów z SEGA*
Przeprowadzono prospektywne badanie II fazy (CRAD001C2485), 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.

Pierwszorzędowym 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 ($cm^3$)** | **Niezależna ocena centralna** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Pomiar początkowy n=28** | **6 miesięcy n=27** | **12 miesięcy n=26** | **24 miesiące n=24** | **36 miesięcy n=23** | **48 miesięcy n=24** | **60 miesięcy n=23** |
| **Pierwotna objętość guza** | | | | | | | |
| Mediana (odchylenie standardowe) | 2,45 (2,813) | 1,33 (1,497) | 1,26 (1,526) | 1,19 (1,042) | 1,26 (1,298) | 1,16 (0,961) | 1,24 (0,959) |
| Median | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Zakres | 0,49 - 14,23 | 0,31 - 7,98 | 0,29 - 8,18 | 0,20 - 4,63 | 0,22 - 6,52 | 0,18 - 4,19 | 0,21 - 4,39 |
| **Zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym** | | | | | | | |
| Mediana (odchylenie standardowe) | | 1,19 (1,433) | 1,07 (1,276) | 1,25 (1,994) | 1,41 (1,814) | 1,43 (2,267) | 1,44 (2,230) |
| Mediana | | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,50 |
| Zakres | | 0,06 - 6,25 | 0,02 - 6,05 | -0,55 - 9,60 | 0,15 - 7,71 | 0,00 - 10,96 | -0,74 - 9,84 |
| **Procentowe zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym, n (%)** | | | | | | | |
| ≥50% | | 9 (33,3) | 9 (34,6) | 12 (50,0) | 10 (43,5) | 14 (58,3) | 12 (52,2) |
| ≥30% | | 21 (77,8) | 20 (76,9) | 19 (79,2) | 18 (78,3) | 19 (79,2) | 14 (60,9) |
| >0% | | 27 (100,0) | 26 (100,0) | 23 (95,8) | 23 (100,0) | 23 (95,8) | 21 (91,3) |
| Brak zmian | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 |
| Wzrost guza | | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) |

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 ≥30% i ≥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 na kolejnym badaniu po 4,5 miesiąca zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Mediana czasu trwania 67,8 miesiąca (zakres: 4,7-83,2) w badaniu kontynuowanym długofalowo wykazała trwałą skuteczność.

*Inne badania*

Zapalenie jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.4 i 4.8). W badaniu z jedną grupą terapeutyczną przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu z udziałem kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (n=92) stosowano miejscowe leczenie bezalkoholowym doustnym roztworem deksametazonu o stężeniu 0,5 mg/5 ml w postaci płynu do płukania jamy ustnej (4 razy na dobę przez pierwsze 8 tygodni), od chwili rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Afinitor (ewerolimus w dawce 10 mg/dobę) w skojarzeniu z eksemestanem (w dawce 25 mg/dobę), aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia ≥2. po 8 tygodniach wyniosła 2,4% (n=2/85 pacjentek, u których

możliwe było dokonanie oceny), co było wartością mniejszą niż odsetek zgłaszany w przeszłości. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia 1. wyniosła 18,8% (n=16/85) i nie zgłaszano żadnych przypadków zapalenia jamy ustnej o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla ewerolimusu we wskazaniach onkologicznych i w stwardnieniu guzowatym (TSC), z wyjątkiem nieznacznie zwiększonej częstości występowania kandydozy jamy ustnej, którą zgłaszano u 2,2% (n=2/92) pacjentek.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła 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).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votubia w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z oporną na leczenie padaczką w przebiegu TSC (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 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 w postaci tabletek (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie we krwi $C_{max}$ o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a $C_{max}$ o 42%.

U osób zdrowych przyjmujących produkt leczniczy Votubia w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w pojedynczej dawce 9 mg (3 x 3 mg), bogatotłuszczowe posiłki spowodowały zmniejszenie AUC o 11,7%, a maksymalne stężenie we krwi $C_{max}$ o 59,8%. Niskotłuszczowe posiłki powodowały zmniejszenie AUC o 29,5%, a $C_{max}$ o 50,2%.

Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania, po 24 godzinach od przyjęcia dawki produktu leczniczego w dowolnej postaci.

*Względna biodostępność/biorównoważność*
W badaniu względnej biodostępności wielkość $AUC_{0-inf}$ 5 tabletek ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w postaci zawiesiny rozpuszczonej w wodzie była równoważna z 5 tabletkami ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci, natomiast $C_{maks}$ 5 tabletek ewerolimusu w dawce 1 mg podanych w postaci zawiesiny stanowiło 72% $C_{maks}$ 5 tabletek ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci.

W badaniu biorównoważności wielkość $AUC_{0-inf}$ tabletki 5 mg do sporządzania zawiesiny doustnej podawanej w postaci zawiesiny w wodzie była równoważna $AUC_{0-inf}$ 5 tabletek ewerolimusu w dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci, a $C_{maks}$ tabletki 5 mg do sporządzania zawiesiny doustnej podanej w postaci zawiesiny stanowiło 64% stężenia $C_{maks}$ 5 tabletek ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci.

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.

Niekliniczne badania u szczurów wykazują:
- Szybkie zwiększenie stężenia ewerolimusu w mózgu po powolnym przenikaniu
- Radioaktywne metabolity [3H] ewerolimusu nie przekraczają znacząco bariery krew-mózg
- Penetrację mózgu zależną od dawki ewerolimusu, która jest zgodna z hipotezą przenikania do komórek śródbłonka naczyń włosowatych mózgu
- Jednoczesne podawanie inhibitoru PgP, cyklosporyny, zwiększa ekspozycję ewerolimusu w korze mózgowej, co jest jednoznaczne z zahamowaniem PgP bariery krew-mózg.

Brak danych klinicznych dotyczących przenikania ewerolimusu do ludzkiego mózgu. Badania niekliniczne u szczurów wykazały wnikanie do mózgu zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

Metabolizm

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 osiągano w ciągu 2 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 dwóch badaniach z podaniem pojedynczej doustnej dawki produktu leczniczego Votubia

w postaci tabletek 8 i 34 dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby.

W pierwszym badaniu średnia AUC ewerolimusu podanego 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) wzrosła dwukrotnie w porównaniu z 8 pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

W drugim badaniu z udziałem 34 pacjentów z innym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. $AUC_{0\text{-}inf}$) 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.

Na podstawie wyników osiągniętych z dwóch badań, 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 przebytym przeszczepieniu.

*Dzieci i młodzież*
U pacjentów z SEGA stężenie $C_{min}$ ewerolimusu było w przybliżeniu proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 1,35 mg/m$^2$ do 14,4 mg/m$^2$.

U pacjentów z SEGA średnia geometryczna wartości $C_{min}$ znormalizowanych dla dawki wyrażonej w mg/m$^2$ u pacjentów w wieku <10 lat oraz 10-18 lat była mniejsza odpowiednio o 54% i 40% niż u osób dorosłych (>18 lat). Sugeruje to, że klirens ewerolimusu był większy u pacjentów młodszych. Ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku <3 lat (n=13) wskazują, że klirens znormalizowany na BSA jest około dwa razy większy u pacjentów o małym BSA (BSA wynoszące 0,556 m$^2$ pc.) niż u dorosłych. Dlatego uznaje się, że stan równowagi dynamicznej może być osiągnięty wcześniej u pacjentów w wieku <3 lat (patrz punkt 4.2 zalecenia dotyczące dawkowania).

Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką ewerolimusu u pacjentów w wieku poniżej 1. roku życia. Istnieją jednak doniesienia, że w chwili narodzin aktywność CYP3A4 jest zmniejszona i zwiększa się w pierwszym roku życia, co mogłoby mieć wpływ na klirens w tej populacji pacjentów.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej, obejmująca 111 pacjentów z SEGA w wieku od 1,0 do 27,4 lat (w tym 18 pacjentów wieku od 1 do poniżej 3 lat z BSA od 0,42 m$^2$ do 0,74 m$^2$) wykazała, że u młodszych pacjentów klirens znormalizowany względem BSA jest na ogół wyższy. Symulacje modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że aby uzyskać $C_{min}$ w zakresie od 5 do 15 ng/ml u pacjentów w wieku poniżej 3. roku życia, należałoby zastosować dawkę początkową wynoszącą 7 mg/m$^2$pc. Z tego względu u pacjentów w wieku od 1 do poniżej 3 lat z SEGA zaleca się podanie wyższej dawki początkowej w wysokości 7 mg/m$^2$pc. (patrz punkt 4.2).

*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 świnek 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 (zaostrzenie 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.

Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność samic. Jednak doustne dawki ewerolimusu podane samicom szurów wynoszące ≥0,1 mg/kg (około 4% $AUC_{0-24h}$ u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 10 mg) skutkowały zwiększeniem liczby poronień.

Ewerolimus 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.

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

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze z aluminium/poliamid/aluminium/PVC zawierający 10 x 1 tabletek.

Votubia 2,5 mg tabletki

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 100 x 1 tabletek.

Votubia 5 mg tabletki

Opakowania zawierające 30 x 1 lub 100 x 1 tabletek.

Votubia 10 mg tabletki

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 100 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Stopień wchłaniania ewerolimusu po narażeniu miejscowym nie jest znany. Dlatego zaleca się, by personel medyczny unikał bezpośredniego kontaktu z zawiesiną. Ręce powinny być umyte przed i po przygotowaniu zawiesiny.

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Votubia 2,5 mg tabletki

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg tabletki

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg tabletki

EU/1/11/710/006-008

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 wrzesień 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipiec 2020

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

08/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votubia 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Votubia 2 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Votubia 3 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Votubia 5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Votubia 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 0,98 mg laktozy.

Votubia 2 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 1,96 mg laktozy.

Votubia 3 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 3 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,94 mg laktozy.

Votubia 5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 5 mg ewerolimusu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 4,90 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej.

Votubia 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe do lekko żółtawych, okrągłę, płaskie tabletki o średnicy około 7,1 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „D1” na jednej stronie i „NVR” na drugiej.

Votubia 2 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe do lekko żółtawych, okrągłę, płaskie tabletki o średnicy około 9,1 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „D2” na jednej stronie i „NVR” na drugiej.

Votubia 3 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe do lekko żółtawych, okrągłę, płaskie tabletki o średnicy około 10,1 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „D3” na jednej stronie i „NVR” na drugiej.

Votubia 5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe do lekko żółtawych, okrągłę, płaskie tabletki o średnicy około 12,1 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem „D5” na jednej stronie i „NVR” na drugiej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Oporne na leczenie napady padaczkowe w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z opornymi na leczenie częściowymi napadami padaczkowymi wtórnie uogólnionymi lub nie, w przebiegu TSC.

Gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu TSC

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży z SEGA w przebiegu 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 przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z TSC i monitorowaniu stężenia terapeutycznego leku.

Dawkowanie

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).

Dawkowanie jest ustalane indywidualnie na podstawie obliczonej powierzchni ciała pc. (ang. BSA, Body Surface Area) za pomocą wzoru Dubois’a, gdzie masa (m) wyrażona jest w kilogramach i wzrost (l) w centymetrach:

$$pc. = (m^{0,425} \times l^{0,725}) \times 0,007184$$

*Dawka początkowa i docelowe stężenie minimalne w SEGA w przebiegu TSC*
Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Votubia w leczeniu pacjentów z SEGA wynosi 4,5 mg/m$^2$ pc. Na podstawie symulacji farmakokinetycznych, wyższą dawkę początkową w wysokości 7 mg/m$^2$ pc. zaleca się u pacjentów w wieku od 1. do poniżej 3. roku życia (patrz punkt 5.2). Aby osiągnąć pożądaną dawkę, można połączyć różne dawki tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej produktu leczniczego Votubia.

Zalecenia dotyczące dawek stosowanych u dzieci i młodzieży z SEGA są takie same jak zalecenia dla dorosłych z SEGA, z wyjątkiem pacjentów w wieku od 1. do poniżej 3. roku życia oraz pacjentów zzaburzeniami czynności wątroby (patrz niżej podpunkt „Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby” i punkt 5.2).

*Dawka początkowa i docelowe stężenie minimalne w opornych na leczenie napadach padaczkowych w przebiegu TSC*
Zalecaną dawkę początkową produktu leczniczego Votubia w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi przedstawiono w Tabeli 1. Aby osiągnąć pożądaną dawkę, można połączyć różne dawki tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej produktu leczniczego Votubia.

**Tabela 1 Dawka początkowa produktu leczniczego Votubia u pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC**

| **Wiek** | **Dawka początkowa bez jednoczesnego podawania induktora CYP3A4/PgP** | **Dawka początkowa z jednoczesnym podawaniem induktora CYP3A4/PgP** |
|---|---|---|
| <6 lat | 6 mg/m$^2$ pc. | 9 mg/m$^2$ pc. |
| ≥6 lat | 5 mg/m$^2$ pc. | 8 mg/m$^2$ pc. |

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży z napadami padaczkowymi są zgodne z zaleceniami dla populacji pacjentów dorosłych, z wyjątkiem pacjentów w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat (patrz wyżej Tabela 1) oraz z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz niżej podpunkt „Zaburzenia czynności wątroby" oraz punkt 5.2).

*Monitorowanie dawkowania*
Minimalne stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oceniać po co najmniej 1 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Dawkę należy ustalić w taki sposób, aby osiągnąć minimalne stężenie 5 do 15 ng/ml. W zależności od tolerancji, w celu osiągnięcia optymalnej skuteczności, dawkę można zwiększyć, aby osiągnąć większe stężenie minimalne w obrębie zakresu docelowego.

*Stopniowe dostosowywanie dawki*
Indywidualny schemat dawkowania należy dostosować przez stopniowe zwiększanie dawki o 1 do 4 mg, aby uzyskać docelowe stężenie minimalne dla optymalnej odpowiedzi klinicznej. Planując stopniowe dostosowywanie dawki należy uwzględnić skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, jednocześnie stosowaną terapię oraz obecne stężenie minimalne. Zindywidualizowany schemat stopniowego dostosowania dawki powinien opierać się na prostej proporcji:

Nowa dawka ewerolimusu = obecna dawka x (stężenie docelowe/obecne stężenie)

Na przykład, obecna dawka stosowana u pacjenta w oparciu o wielkość powierzchni ciała (pc.) wynosi 4 mg przy stężeniu w stanie stacjonarnym wynoszącym 4 ng/ml. Aby uzyskać docelowe stężenie powyżej niższej granicy $C_{min}$ wynoszącej 5 ng/ml, np. 8 ng/ml, nowa dawka ewerolimusu powinna wynosić 8 mg (zwiększenie o 4 mg względem obecnej dawki dobowej).

*Długotrwałe monitorowanie*
U pacjentów z SEGA w przebiegu TSC objętość SEGA należy ocenić po około 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Votubia z uwzględnieniem kolejnych zmian dawki biorąc pod uwagę zmiany objętości SEGA, odpowiednie stężenie minimalne i tolerancję.

U pacjentów z SEGA w przebiegu TSC oraz u pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC, jeśli osiągnięto stałą dawkę, u pacjentów ze zmienną BSA minimalne stężenia należy monitorować co 3 do 6 miesięcy, a u pacjentów ze stałą BSA co 6 do 12 miesięcy, przez cały okres leczenia.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

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

*Dostosowanie dawki w przypadku działań niepożądanych*
Postępowanie w przypadku wystąpienia nietolerancji leczenia lub ciężkich działań niepożądanych może wymagać tymczasowego zmniejszenia dawki i (lub) przerwania leczenia produktem leczniczym Votubia. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane dla działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli zachodzi konieczność zmniejszenia dawki, zalecana dawka jest o ok. 50% mniejsza niż podawana wcześniej dawka dobowa. W przypadku zmniejszenia dawki poniżej najmniejszej dostępnej dawki, należy rozważyć dawkowanie naprzemienne.

W Tabeli 2 zestawiono zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku różnych działań niepożądanych (patrz także punkt 4.4).

**Tabela 2 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Votubia**

| **Działanie niepożądane** | **Nasilenie[1]** | **Dostosowanie dawki produktu leczniczego Votubia** |
|---|---|---|
| Nieinfekcyjne zapalenie płuc | 2. stopnia | Rozważyć przerwanie leczenia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio.<br>Przerwać leczenie, jeśli powrót do normy nie nastąpi w ciągu 4 tygodni. |
| | 3. stopnia | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia.<br>Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia. |
| | 4. stopnia | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia |
| Zapalenie jamy ustnej | 2. stopnia | Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu złagodzenia objawów do stopnia ≤1.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce.<br>W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 3. stopnia | Okresowo przerwać podawanie leku, aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1.<br>Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 4. stopnia | Przerwać stosowanie produktu leczniczego Votubia. |
| Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolicznych) | 2. stopnia | Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki.<br>Jeśli objawy toksyczności stają się nietolerowane, należy okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1. Wznowić 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. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 3. stopnia | Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1. Rozważyć wznowienie podawania produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć przerwanie leczenia. |
| | 4. stopnia | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia. |
| Zaburzenia metaboliczne (np. hiperglikemia, dyslipidemia) | 2. stopnia | Brak konieczności dostosowania dawki. |
| | 3. stopnia | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 4. stopnia | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia. |
| Trombocytopenia | 2. stopień ($<75, \geq 50x10^9/l$) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1 ($\geq 75x10^9/l$). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. |
| | 3. i 4. stopień ($<50x10^9/l$) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤1 ($\geq 75x10^9/l$). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| Neutropenia | 2. stopień ($\geq 1x10^9/l$) | Brak konieczności dostosowania dawki. |
| | 3. stopień ($<1, \geq 0,5x10^9/l$) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤2 ($\geq 1x10^9/l$). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w tej samej dawce. |
| | 4. stopień ($<0,5x10^9/l$) | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤2 ($\geq 1x10^9/l$). Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| Gorączka neutropeniczna | 3. stopień | Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego aż do czasu, gdy nasilenie objawów osiągnie stopień ≤2 ($\geq 1,25x10^9/l$) i ustąpi gorączka. Wznowić podawanie produktu leczniczego Votubia w dawce o około 50% mniejszej niż dawka dobowa podawana poprzednio. |
| | 4. stopień | Przerwać podawanie produktu leczniczego Votubia. |

[1] Stopniowanie nasilenia objawów według National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 3.0

*Monitorowanie stężenia terapeutycznego*

**Konieczne** jest monitorowanie stężenia terapeutycznego ewerolimusu we krwi z użyciem atestowanej metody. Minimalne stężenia należy oceniać po co najmniej 1 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, po wszelkich zmianach dawki lub postaci farmaceutycznej, po rozpoczęciu podawania lub zmianie

dawkowania podawanych równocześnie 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). Minimalne stężenia należy oceniać 2 do 4 tygodni po rozpoczęciu podawania lub zmianie dawkowania podawanych równocześnie induktorów CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5), ponieważ należy uwzględnić czas naturalnego rozkładu indukowanych enzymów. Jeśli jest to możliwe, w czasie całego leczenia należy stosować te same metody i laboratorium w celu monitorowania stężenia terapeutycznego.

*Zmiana postaci farmaceutycznej*
Produkt leczniczy Votubia jest dostępny w dwóch postaciach farmaceutycznych: tabletek i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Produktu leczniczego Votubia w postaci tabletek i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej **nie** należy stosować zamiennie. Nie można łączyć obu postaci farmaceutycznych w celu osiągnięcia pożądanej dawki. Trzeba konsekwentnie stosować tą samą postać farmaceutyczną, właściwą w leczeniu danego wskazania.

Podczas zamiany postaci farmaceutycznej, dawkę należy dostosować do wyrażonej w miligramach najbliżej mocy nowej postaci farmaceutycznej a minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po co najmniej 1 tygodniu (patrz powyżej „Monitorowanie stężenia terapeutycznego").

*Szczególne grupy pacjentów*
*Pacjenci w podeszłym wieku*
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 w wieku <18 lat:
Proukt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów wieku <18 lat z SEGA lub opornymi na leczenie napadami padaczkowymi i zaburzeniami czynności wątroby.

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): 50% zalecanej dawki początkowej, obliczanej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh): produkt leczniczy Votubia jest zalecany tylko, gdy pożądane korzyści przewyższają ryzyko. W takim przypadku nie wolno przekraczać 25% dawki obliczonej na podstawie pc. (w zaokrągleniu do najbliższej dawki).

Stężenie ewerolimusu we krwi pełnej należy oznaczyć po co najmniej 1 tygodniu po każdej zmianie stanu wątroby (wg skali Child-Pugh).

*Dzieci i młodzież*
Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani profilu farmakokinetycznego produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku poniżej 1 roku z SEGA w przebiegu TSC. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani profilu farmakokinetycznego produktu leczniczego Votubia u dzieci w wieku poniżej 2 lat z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Wyniki badania klinicznego nie wskazywały na wpływ produktu leczniczego Votubia na wzrost i dojrzewanie płciowe.

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 do sporządzania zawiesiny doustnej należy stosować tylko w postaci zawiesiny i nie wolno tabletk połykać w całości, żuć ani rozgryzać. Zawiesinę można sporządzić zarówno w strzykawce do podawania doustnego, jak i w małej szklance. Należy upewnić się, że cała dawka została połknięta.

Zawiesinę należy przyjąć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie przyjęta w ciągu 30 minut po przygotowaniu z użyciem strzykawki doustnej lub w ciągu 60 minut po przygotowaniu z zastosowaniem małej szklanki, należy ją wyrzucić i przygotować nową zawiesinę (patrz punkt 6.3). Jako rozpuszczalnika należy użyć wyłącznie wody.

Dalsze informacje dotyczące przygotowania, patrz punkt 6.6.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 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. W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, takie jak pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jiroveci (carinii) (PJP, PCP) (patrz niżej podpunkt „Zakażenia”). 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.

U pacjentów, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc (PJP, PCP).

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, kandydoza lub pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP. PCP) i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie posocznicy [w tym wstrząsu septycznego], niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8).

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.

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Występowanie PJP/PCP może być związane z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Należy rozważyć profilaktykę PJP, PCP u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych.

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).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej, w tym owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.8). Zapalenie jamy ustnej występuje głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wyniki badania z jedną grupą terapeutyczną z udziałem pacjentek po menopauzie z rakiem piersi leczonych produktem leczniczym Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem sugerowały, że stosowanie bezalkoholowego doustnego roztworu kortykosteroidu podawanego jako płyn do płukania jamy ustnej w pierwszych 8 tygodniach leczenia może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej (patrz punkt 5.1). Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej może zatem obejmować profilaktyczne (u dorosłych) i (lub) terapeutyczne stosowanie terapii miejscowych, takich jak bezalkoholowy doustny roztwór kortykosteroidu w postaci płynu do płukania jamy ustnej. Należy jednak unikać stosowania produktów zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Zaleca się monitorowanie pod kątem

zakażenia grzybiczego i jego leczenia, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leki na bazie steroidów. 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 produktem leczniczym Votubia 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*
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia 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 we krwi*
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia obserwowano przypadki hiperglikemii (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. Częstsze kontrolowanie zaleca się, kiedy produkt leczniczy Votubia jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia.

*Stężenie lipidów we krwi*
U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Votubia obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii). Zaleca się także, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votubia oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie

*Parametry hematologiczne*
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia 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, glikoproteiny P (PgP). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania ***umiarkowanych*** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Może być konieczne kontrolowanie stężeń minimalnych ewerolimusu oraz modyfikacja dawki produktu leczniczego Votubia (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z ***silnymi*** inhibitorami CYP3A4/PgP 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.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Votubia w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Votubia jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną, pochodnymi alkaloidów sporyszu lub karbamazepiną), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Votubia nie jest zalecany do stosowania u pacjentów:
- **w wieku ≥18 lat z SEGA lub opornymi na leczenie napadami padaczkowymi** i jednocześnie występującymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), chyba, że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).
- **w wieku <18 lat z SEGA lub opornymi na leczenie napadami padaczkowymi** 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). Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzieży z SEGA, które nie wymagają natychmiastowego leczenia, zaleca się ukończenie zalecanej serii szczepień żywymi wirusami zgodnie z lokalnymi wymaganiami dotyczącymi leczenia.

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 okołooperacyjnym.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Powikłania radioterapii

Po zastosowaniu ewerolimusu w trakcie lub krótko po zakończeniu radioterapii zgłaszano poważne i ciężkie reakcje popromienne (takie jak popromienne zapalenie przełyku, popromienne zapalenie płuc i popromienne uszkodzenia skóry), w tym przypadki śmiertelne. Dlatego u pacjentów stosujących ewerolimus należy zachować ostrożność w przypadku nasilenia toksyczności w ścisłym związku czasowym z radioterapią.

Ponadto, u pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy byli w przeszłości poddawani radioterapii, zgłaszano zespół popromienny (RRS, ang. radiation recall syndrome). W przypadku wystąpienia RRS należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia ewerolimusem.

## 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)<br>$C_{max}$ ↑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)<br>$C_{max}$ ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5) | Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP.<br><br>U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, dawkę dobową należy zmniejszyć o około 50%. |
| **Imatynib** | AUC ↑ 3,7-krotnie<br>$C_{max}$ ↑ 2,2-krotnie | |
| **Werapamil** | AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3)<br>$C_{max}$ ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8) | |
| **Cyklosporyna, doustnie** | AUC ↑2,7-krotnie | |

| | | |
|---|---|---|
| | (zakres 1,5-4,7)<br>$C_{max}$ ↑1,8-krotnie<br>(zakres 1,3-2,6) | Dalsze zmniejszenie dawki może być wymagane w celu kontrolowania działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 4.4). Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po co najmniej 1 tygodniu od rozpoczęcia podawania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP. W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 2 do 3 dni (przeciętny czas eliminacji większości najczęściej stosowanych umiarkowanych inhibitorów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Votubia do wielkości stosowanej przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić po co najmniej 1 tygodniu później (patrz punkty 4.2 i 4.4). |
| **Kannabidiol (inhibitor PgP)** | AUC ↑2,5-krotnie<br>$C_{max}$ ↑2,5-krotnie | |
| **Flukonazol** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC. | |
| **Diltiazem** | | |
| **Dronedaron** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC. | |
| **Amprenawir, fosamprenawir** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC. | |
| **Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP** | Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu). | Należy unikać jednoczesnego leczenia. |
| ***Silne oraz umiarkowane* induktory CYP3A4/PgP** | | |
| **Ryfampicyna** | AUC ↓63%<br>(zakres 0-80%)<br>$C_{max}$ ↓58%<br>(zakres 10-70%) | Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Votubia z silnymi induktorami CYP3A4.<br><br>U pacjentów z SEGA 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, zgodnie z opisem podanym niżej.<br><br>U pacjentów z napadami padaczkowymi otrzymujących równocześnie silne induktory CYP3A4 (np. leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy takie jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) na |
| **Deksametazon** | Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC. | |
| **Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina)** | Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC. | |
| **Efawirenz, newirapina** | Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC. | |

| | | |
|---|---|---|
| | | początku leczenia ewerolimusem konieczne jest zwiększenie dawki początkowej, aby uzyskać minimalne stężenie w zakresie od 5 do 15 ng/ml (patrz Tabela 1).<br><br>U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie silnych induktorów na początku leczenia ewerolimusem, jednoczesne podawanie może powodować konieczność zwiększenia dawki produktu leczniczego Votubia. Jeśli stężenia wynoszą poniżej 5 ng/ml, dawkę dobową można zwiększać o 1 do 4 mg, sprawdzając stężenie minimalne oraz dokonując oceny tolerancji przed zwiększeniem dawki.<br><br>Włączenie kolejnego jednocześnie stosowanego silnego induktora CYP3A4 nie musi powodować konieczności dodatkowego dostosowania dawki. Należy oznaczyć minimalne stężenie ewerolimusu po 2 tygodniach od włączenia dodatkowego induktora. W razie konieczności należy dostosować dawkę dokonując zmian o 1 do 4 mg, aby utrzymać docelowe stężenie minimalne.<br><br>Zakończenie leczenia jednym z wielu silnych induktorów CYP3A4 może nie powodować konieczności dodatkowego dostosowania dawki. Należy oznaczyć minimalne stężenie ewerolimusu po 2 tygodniach od zakończenia leczenia jednym z wielu silnych induktorów CYP3A4. W razie przerwania leczenia wszystkimi silnymi induktorami należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 3 do 5 dni (uzasadniony czas odwrócenia indukcji enzymów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Votubia do wielkości sprzed skojarzonego leczenia. Minimalne stężenie ewerolimusu należy ocenić 2 do 4 tygodni później, ponieważ należy |

| | | |
|---|---|---|
| | | uwzględnić czas naturalnego rozkładu indukowanych enzymów (patrz punkty 4.2 i 4.4). |
| **Dziurawiec (*Hypericum Perforatum*)** | 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. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwegeo substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości $C_{max}$ midazolamu i 30% wzrost $AUC_{(0\text{-}inf)}$ midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 jelitowego przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

W badaniu EXIST-3 (badanie CRAD001M2304) ewerolimus powodował około 10% zwiększenie stężenia leków przeciwpadaczkowych przed podaniem ich dawki. Dotyczyło to takich leków przeciwpadaczkowych jak karbamazepina, klobazam oraz metabolit klobazamu, N-demetyloklobazam. Zwiększenie stężenia przed podaniem dawki tych leków przeciwpadaczkowych może nie mieć znaczenia klinicznego, ale można rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwpadaczkowych o wąskim indeksie terapeutycznym, np. karbamazepiny. Ewerolimus nie miał wpływu na stężenie przed podaniem dawki w przypadku leków przeciwpadaczkowych będących substratami CYP3A4 (klonazepamu, diazepamu, felbamatu i zonisamidu).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Jednoczesna dieta ketogenna

Efekt diety ketogennej może występować przy udziale zahamowania mTOR. Wobec braku danych klinicznych nie można wykluczyć addycyjnego wpływu na zdarzenia niepożądane, gdy ewerolimus jest stosowany w połączeniu z dietą ketogenną.

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 brzusznemu TY21.

Powikłania radioterapii

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano nasilenie toksyczności radioterapii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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.

W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem.

Ciąża

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 i kobietom w okresie rozdrodczym, 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 podczas leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

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 i kobiet może być zagrożona podczas leczenia ewerolimusem (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Votubia wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. 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 trzech głównych randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo, w tym w badaniach z okresami leczenia podwójnie zaślepionego i otwartego oraz na nierandomizowanym, otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy (n=612, w tym 409 pacjentów w wieku <18 lat; mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 36,8 miesiąca [zakres od 0,5 do 83,2]).

- EXIST-3 (CRAD001M2304): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy porównujące leczenie wspomagające z dużą i małą ekspozycją na ewerolimus (zakres małych stężeń minimalnych [LT] wynoszący 3-7 ng/ml [n=117] i zakres dużych stężeń minimalnych [HT] wynoszący 9-15 ng/ml [n=130]) z placebo (n=119) u pacjentów z opornymi

na leczenie częściowymi napadami padaczkowymi w przebiegu TSC, otrzymujących 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych. Mediana czasu trwania podwójnie zaślepionej fazy badania wyniosła 18 tygodni. Skumulowana mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Votubia (361 pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę ewerolimusu) wyniosła 30,4 miesiąca (zakres od 0,5 do 48,8).

- EXIST-2 (CRAD001M2302): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniu 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. Skumulowana mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Votubia (112 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ewerolimusu) wyniosła 46,9 miesiąca (zakres od 0,5 do 63,9).
- 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. Skumulowana mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Votubia (111 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ewerolimusu) wyniosła 47,1 miesiąca (zakres od 1,9 do 58,3).
- CRAD001C2485: było to prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SEGA (n=28). Mediana czasu ekspozycji wyniosła 67,8 miesięcy (zakres od 4,7 do 83,2).

Poniżej opisano zdarzenia niepożądane, uznane za związane ze stosowaniem produktu leczniczego Votubia (działania niepożądane), na podstawie przeglądu i oceny medycznej wszystkich zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w powyższych badaniach.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi ≥1/10) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, gorączka, zapalenie nosogardzieli, biegunka, zakażenie górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, wysypka, ból głowy, brak miesiączki, trądzik, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, nieregularne miesiączkowanie, zapalenie gardła, zmniejszony apetyt, zmęczenie, hipercholesterolemia i nadciśnienie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania ≥1%) były zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, brak miesiączki, neutropenia, gorączka, nieregularne miesiączkowanie, hipofosfatemia, biegunka i zapalenie tkanki łącznej. Stopnie nasilenia według CTCAE w wersji 3.0 i 4.03.

Tabelaryczny wykaz 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 fazie badania). Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥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 | Zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc [a], zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie gardła |
| Często | Zapalenie ucha środkowego, zapalenie tkanki łącznej, paciorkowcowe zapalenie gardła, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie dziąseł |
| Niezbyt często | Półpasiec, posocznica, wirusowe zapalenie oskrzeli |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Często | Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, limfopenia |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Często | Nadwrażliwość |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Bardzo często | Zmniejszony apetyt, hipercholesterolemia |
| Często | Hipertriglicerydemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglikemia |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| Często | Bezsenność, agresja, drażliwość |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | Ból głowy |
| Niezbyt często | Zaburzenia smaku |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Bardzo często | Nadciśnienie |
| Często | Obrzęk limfatyczny |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Bardzo często | Kaszel |
| Często | Krwawienie z nosa, zapalenie płuc |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | Zapalenie jamy ustnej [b], biegunka, wymioty |
| Często | Zaparcie, nudności, ból brzucha, wzdęcia, ból w obrębie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Bardzo często | Wysypka [c], trądzik |
| Często | Suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie 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** | |
| Bardzo często | Brak miesiączki [d], nieregularna menstruacja [d] |
| Często | Krwotok miesiączkowy, torbiel jajnika, krwotok z pochwy |
| Niezbyt często | Opóźniona menstruacja [d] |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Bardzo często | Gorączka, uczucie zmęczenia |
| **Badania diagnostyczne** | |
| Często | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia hormonu luteinizującego, zmniejszenie masy ciała |
| Niezbyt często | Zwiększenie stężenia we krwi hormonu pobudzającego pęcherzyk jajnikowy |

| **Urazy, zatrucie i powikłania po zabiegach** | |
|---|---|
| Częstość nieznana[e] | Zespół przypominający radioterapię, nasilenie reakcji popromiennej |

[a] W tym pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
[b] W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, aftowe owrzodzenia; (często) owrzodzenie języka, owrzodzenie warg i (niezbyt często) ból dziąseł, zapalenie języka
[c] W tym (bardzo często) wysypka; (często) wysypka rumieniowa, rumień i (niezbyt często) wysypka uogólniona, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka plamista
[d] Częstość występowania przedstawiona na podstawie zbiorczych danych pochodzących od leczonych kobiet w wieku od 10 do 55 lat
[e] Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

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.

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez Pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta (patrz punkt 4.4).

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.

W badaniach klinicznych i spontanicznych zgłoszeniach po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano obrzęk naczynioruchowy przy jednoczesnym i bez jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy, 22 z 28 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18. roku życia i w badaniu III fazy, 101 z 117 pacjentów z SEGA było w wieku poniżej 18 lat. W głównym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC, 299 z 366 pacjentów było w wieku poniżej 18 lat. Rodzaj, częstość występowania oraz nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u dzieci i młodzieży były ogólnie takie same, jak obserwowane u pacjentów dorosłych, z wyjątkiem zakażeń, które były zgłaszane z większą częstością i nasileniem u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Łącznie u 49 ze 137 pacjentów (36%) w wieku <6 lat wystąpiły zakażenia stopnia 3. i 4., w porównaniu z 53 z 272 pacjentów (19%) w wieku od 6 do <18 lat i 27 z 203 pacjentów (13%) w wieku ≥18 lat. Zgłoszono dwa przypadki zgonu spowodowanego zakażeniem wśród 409 pacjentów w wieku <18 lat otrzymujących ewerolimus.

Osoby w podeszłym wieku

W łączonej, populacji onkologicznej, ocenianej pod względem bezpieczeństwa 37% pacjentów leczonych evrolimusem było w wieku ≥65 lat. Liczba pacjentów onkologicznych, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥65 lat (20% w porównaniu z 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (w tym śródmiąższowa choroba płuc), uczucie zmęczenia, duszność i zapalenie błony śluzowej żołądka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

### 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 podejrzewania przedawkowania ewerolimusu 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 nasilona 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 może zmniejszać stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). U pacjentów z TSC, leczenie ewerolimusem zwiększa stężenie VEGF-A i zmniejsza stężenie VEGF-D. Ewerolimus jest

silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, 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 TSC, mutacja dezaktywnująca w genie TSC1 lub TSC2 prowadzi do rozwoju guzów typu hamartoma w całym organizmie. Oprócz patologicznych zmian w tkance mózgowej (takich jak guzki korowe), które mogą powodować napady padaczkowe, szlak mTOR również uczestniczy w patogenezie padaczki w TSC. Reguluje on syntezę białka oraz liczne funkcje dotyczące przekazywania bodźców do komórki, mogące wpływać na pobudliwość neuronów i epileptogenezę. Nadmierna aktywacja mTOR skutkuje dysplazją neuronów, zaburzeniami aksonogenezy i powstawania dendrytów, nasileniem pobudzających prądów synaptycznych, zmniejszeniem mielinizacji oraz zakłóceniami w warstwowej strukturze kory powodującymi anomalie rozwoju i funkcji neuronów. Badania niekliniczne na modelach dysregulacji mTOR w mózgu wykazały, że leczenie inhibitorem mTOR takim jak ewerolimus może wydłużać przeżycie, hamować napady padaczkowe, zapobiegać rozwojowi nowych napadów padaczkowych i zapobiegać przedwczesnej śmierci. Podsumowując, ewerolimus jest bardzo aktywny w neuronalnym modelu TSC, a korzyści z jego stosowania przypisuje się skutkom zahamowania mTORC1. Jednak dokładny mechanizm działania powodujący zmniejszenie liczby napadów padaczkowych w przebiegu TSC nie został w pełni wyjaśniony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Badanie III fazy u pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC*
EXIST-3 (badanie CRAD001M2304), randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe, trójramienne badanie III fazy prowadzone w grupach równoległych z produktem leczniczym Votubia w porównaniu z placebo jako leczenie wspomagające zostało przeprowadzone u pacjentów z opornymi na leczenie częściowymi napadami padaczkowymi w przebiegu TSC. W tym badaniu częściowe napady padaczkowe definiowano jako wszystkie potwierdzone w badaniu elektroencefalograficznym napady czuciowe lub napady ruchowe, których uogólniony początek nie został potwierdzony w badaniu EEG wykonywanym w przeszłości. Przed wejściem do badania pacjenci otrzymywali jednocześnie 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych w stabilnych dawkach. Badanie składało się z trzech faz: 8-tygodniowej początkowej fazy obserwacji; 18-tygodniowej fazy podwójnie ślepego leczenia kontrolowanego placebo (składającej się z okresu dostosowania dawki i leczenia podtrzymującego), fazy leczenia przedłużonego trwającej ≥48 tygodni, w której wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Votubia oraz fazy po leczeniu przedłużonym trwającej ≤48 tygodni, w której wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Votubia.

W badaniu niezależnie testowano dwa różne pierwszorzędowe punkty końcowe: 1) wskaźnik odpowiedzi definiowany jako przynajmniej 50% redukcja częstości występowania napadów częściowych w okresie leczenia podtrzymującego głównej fazy badania względem stanu początkowego; oraz 2) odsetek redukcji częstości występowania napadów częściowych w okresie leczenia podtrzymującego głównej fazy badania względem stanu początkowego.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały brak napadów padaczkowych, odsetek pacjentów z ≥25% redukcją częstości występowania napadów padaczkowych względem stanu początkowego, rozkład redukcji częstości występowania napadów padaczkowych względem stanu początkowego (≤-25%, >-25% do <25%; ≥25% do <50%; ≥50% do <75%; ≥75% do <100%; 100%), długoterminową ocenę częstości występowania napadów padaczkowych oraz ogólną jakość życia.

Łącznie 366 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1,09:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia (n=117) w zakresie małych stężeń minimalnych (LT) (3 do 7 ng/ml), produkt leczniczy Votubia (n=130) w zakresie dużych stężeń minimalnych (HT) (9 do 15 ng/ml) lub do grupy placebo (n=119). Mediana wieku populacji całkowitej wyniosła 10,1 lat (zakres: 2,2-56,3;

28,4% <6 lat, 30,9% 6 do <12 lat, 22,4% 12 do <18 lat oraz 18,3% >18 lat). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 18 tygodni we wszystkich trzech grupach w głównej fazie badania i 90 tygodni (21 miesięcy) biorąc pod uwagę fazę główną i fazę leczenia przedłużonego.

W okresie wyjściowym badania u 19,4% pacjentów występowały napady ogniskowe z zachowaną świadomością (czuciowe, potwierdzone wcześniej w badaniu EEG lub ruchowe), u 45,1% występowały napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (przeważnie napady inne niż ruchowe), u 69,1% występowały ogniskowe napady ruchowe (tj. ogniskowe napady ruchowe upośledzające świadomość i (lub) napady wtórnie uogólnione), a u 1,6% występowały napady uogólnione (wcześniej potwierdzone w badaniu EEG). Mediana początkowej częstości występowania napadów w poszczególnych grupach leczenia wyniosła 35, 38 i 42 napadów na 28 dni odpowiednio w grupie produktu leczniczego Votubia LT, Votubia HT i placebo. Większość pacjentów (67%) nie odpowiedziało na 5 lub więcej leków przeciwpadaczkowych przed rozpoczęciem badania, a 41,0% i 47,8% pacjentów przyjmowało 2 i ≥3 leki przeciwpadaczkowe podczas badania. Wyjściowe dane wskazywały na występowanie opóźnienia umysłowego w stopniu łagodnym do umiarkowanego u pacjentów w wieku 6-18 lat (wyniki z zakresu 60-70 w złożonej ocenie zachowań adaptacyjnych oraz w obszarach dotyczących komunikacji, umiejętności wykonywania codziennych czynności i socjalizacji, ang. Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization Domain Scores).

W Tabeli 5 przedstawiono wyniki skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

**Tabela 5 EXIST-3 – Wskaźnik odpowiedzi dotyczącej częstości występowania napadów padaczkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy)**

| | **Votubia** | | **Placebo** |
|---|---|---|---|
| **Dane statystyczne** | **LT stężenie docelowe 3-7 ng/ml n=117** | **HT stężenie docelowe 9-15 ng/ml n=130** | **n=119** |
| **Pacjenci z odpowiedzią – n (%)** | **33 (28,2)** | **52 (40,0)** | **18 (15,1)** |
| Wskaźnik odpowiedzi, 95% CI [a] | 20,3, 37,3 | 31,5, 49,0 | 9,2, 22,8 |
| **Iloraz szans (w por. z placebo) [b]** | **2,21** | **3,93** | |
| 95% CI | 1,16, 4,20 | 2,10, 7,32 | |
| Wartość p (w por. z placebo) [c] | 0,008 | <0,001 | |
| Statystycznie znamienny wg metody Bonferroni-Holm [d] | Tak | Tak | |
| Pacjenci z brakiem odpowiedzi – n (%) | 84 (71,8) | 78 (60,0) | 101 (84,9) |

[a] Dokładne 95% CI uzyskano metodą Clopper-Pearson

[b] Iloraz szans i jego 95% CI uzyskano przy użyciu regresji logistycznej ze stratyfikacją według podgrup wiekowych. Iloraz szans >1 oznacza korzyść dla grupy ewerolimusu.

[c] Wartości p obliczano na podstawie testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według podgrup wiekowych

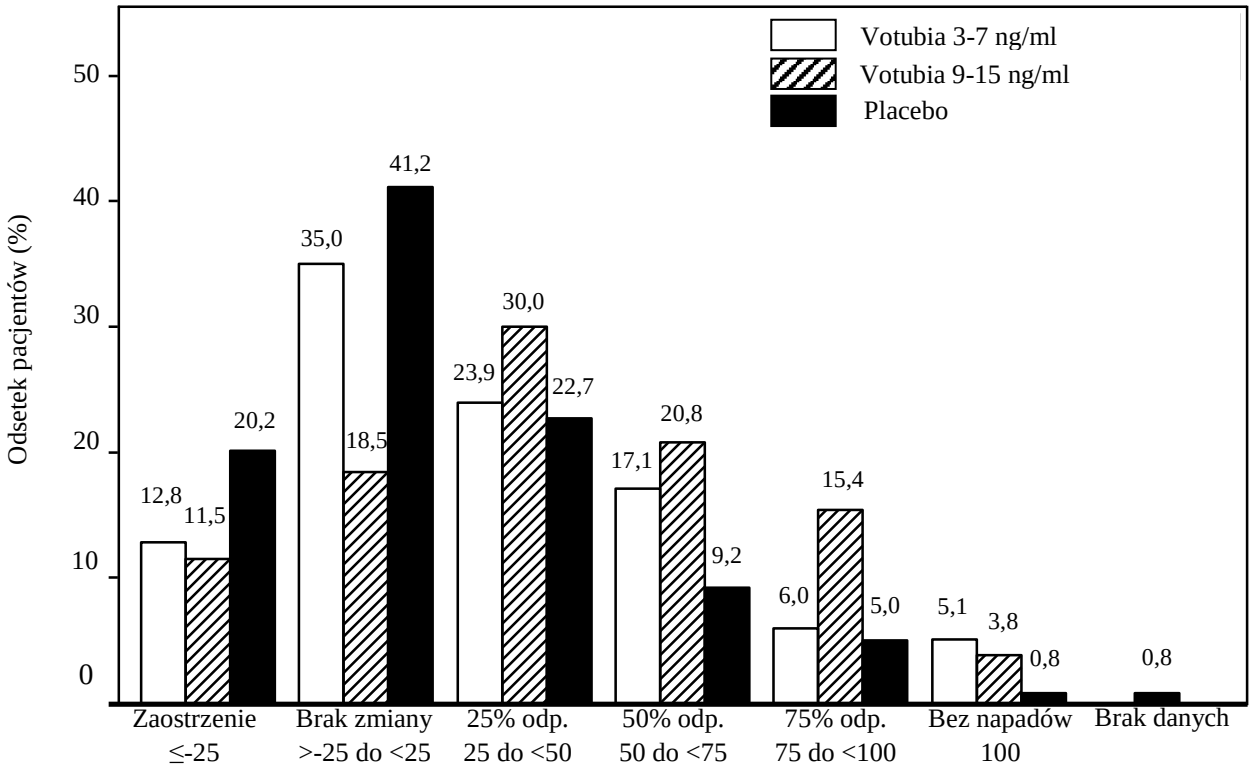
[d] Współczynnik FWER (ang. family-wise error rate) wyniósł 2,5% jednostronnie

Spójne wyniki odnotowano w pomocniczej analizie mediany procentowej redukcji częstości występowania napadów padaczkowych względem stanu wyjściowego (drugi pierwszorzędowy punkt końcowy): 29,3% (95% CI: 18,8, 41,9) w grupie produktu leczniczego Votubia LT, 39,6% (95% CI: 35,0, 48,7) w grupie produktu leczniczego Votubia HT i 14,9% (95% CI: 0,1, 21,7) w grupie placebo. Wartości p dla przewagi względem placebo wyniosły 0,003 (LT) i <0,001 (HT).

Wskaźnik braku napadów (odsetek pacjentów bez napadów w okresie leczenia podtrzymującego w głównej fazie badania) wyniósł 5,1% (95% CI: 1,9, 10,8) i 3,8% (95% CI: 1,3, 8,7) odpowiednio w grupie produktu leczniczego Votubia LT i HT w porównaniu z 0,8% (95% CI: 0,0, 4,6) pacjentów w grupie placebo.

Większy odsetek pacjentów z odpowiedzią był ewidentny we wszystkich kategoriach odpowiedzi w grupie produktu leczniczego Votubia LT i HT względem placebo (Rycina 1). Ponadto, prawie dwa razy więcej pacjentów w grupie placebo doświadczyło nasilenia częstości występowania napadów padaczkowych w porównaniu z grupami produktu leczniczego Votubia LT i HT.

**Rycina 1 EXIST-3 – Rozkład redukcji częstości napadów padaczkowych względem stanu początkowego**




Jednorodne, stałe działanie ewerolimusu obserwowano we wszystkich podgrupach ocenianych w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności z uwzględnieniem: kategorii wiekowych (Tabela 6), płci, rasy i grupy etnicznej, typu napadów, początkowej częstości występowania napadów, liczby i nazwy jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych oraz cech TSC (naczyniakomięśniakotłuszczak, SEGA, występowanie guzków korowych). Wpływ ewerolimusu na zgięciowe napady padaczkowe lub na napady w przebiegu zespołu Lennox-Gastaut nie był badany i nie został ustalony w napadach uogólnionych i u pacjentów bez guzków korowych.

**Tabela 6 EXIST-3 – Wskaźnik odpowiedzi dotyczący częstości występowania napadów padaczkowych z uwzględnieniem wieku**

| | **Votubia** | | **Placebo** |
|---|---|---|---|
| **Kategoria wiekowa** | **LT stężenie docelowe 3-7 ng/ml n=117** | **HT stężenie docelowe 9-15 ng/ml n=130** | **n=119** |
| **<6 lat** | **n=33** | **n=37** | **n=34** |
| Wskaźnik odpowiedzi (95% CI) [a] | 30,3 (15,6, 48,7) | 59,5 (42,1, 75,2) | 17,6 (6,8, 34,5) |
| **6 do <12 lat** | **n=37** | **n=39** | **n=37** |
| Wskaźnik odpowiedzi (95% CI) [a] | 29,7 (15,9, 47,0) | 28,2 (15,0, 44,9) | 10,8 (3,0, 25,4) |
| **12 do <18 lat** | **n=26** | **n=31** | **n=25** |
| Wskaźnik odpowiedzi (95% CI) [a] | 23,1 (9,0, 43,6) | 32,3 (16,7, 51,4) | 16,0 (4,5, 36,1) |

| | Votubia | | Placebo |
|---|---|---|---|
| | LT stężenie docelowe 3-7 ng/ml | HT stężenie docelowe 9-15 ng/ml | |
| **Kategoria wiekowa** | **n=117** | **n=130** | **n=119** |
| **≥18 lat[b]** | **n=21** | **n=23** | **n=23** |
| Wskaźnik odpowiedzi (95% CI) [a] | 28,6 (11,3, 52,2) | 39,1 (19,7, 61,5) | 17,4 (5,0, 38,8) |

[a] Dokładne 95% CI uzyskano metodą Clopper-Pearson
[b] Brak danych dotyczących skuteczności w populacji pacjentów w podeszłym wieku

Pod koniec głównej fazy leczenia ogólna jakość życia pacjentów w wieku od 2 do <11 lat (mierzona średnią zmianą w całkowitym wyniku Kwestionariusza Jakości Życia [wynik całkowity] w Padaczce Dziecięcej (ang. Quality Of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire [QOLCE]) względem wartości wyjściowych) została utrzymana w każdej grupie leczenia otrzymującej produkt leczniczy Votubia, a także w grupie placebo.

Zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych utrzymywało się w okresie objętym oceną trwającym około 2 lata. Zgodnie z analizą wrażliwości traktującą pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli przyjmowanie ewerolimusu jako pacjentów bez odpowiedzi, wskaźniki odpowiedzi wynoszące 38,4% (95% CI: 33,4; 43,7) i 44,4% (95% CI: 38,2; 50,7) obserwowano odpowiednio po 1. i 2. roku ekspozycji na ewerolimus.

*Badanie III fazy z udziałem pacjentów z SEGA*
EXIST-1 (Badanie CRAD001M2301) randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie III fazy porównujące produkt leczniczy Votubia z placebo u pacjentów z SEGA, niezależnie od wieku. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia lub do grupy otrzymującej placebo. Kryterium włączenia do badania była obecność co najmniej jednej zmiany SEGA o najdłuższej średnicy ≥1,0 cm, określanej w badaniu MRI (na podstawie oceny miejscowej pracowni radiologicznej). Ponadto, włączenie do badania wymagało obecności dowodów na wzrost SEGA w seryjnie wykonywanych badaniach radiologicznych, obecności nowej zmiany o wielkości ≥1 cm w najdłuższym wymiarze bądź nowo rozpoznanego wodogłowia lub jego pogorszenia.

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

Najważniejszymi drugorzędowymi punktami końcowymi, przedstawionymi w kolejności oceny, były: bezwzględna zmiana częstości występowania wszystkich napadów w 24-godzinnym badaniu EEG względem stanu wyjściowego do 24. tygodnia, czas do progresji SEGA oraz wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do zmian skórnych.

Łącznie zrandomizowano 117 pacjentów, 78 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia i 39 do grupy placebo. Obie grupy badane były na ogół zrównoważone pod względem parametrów demograficznych i wyjściowej charakterystyki choroby oraz wcześniejszego stosowania leków przeciw SEGA. W całej populacji, 57,3% pacjentów stanowili mężczyźni i 93,2% należało do rasy kaukaskiej. Mediana wieku całej populacji wynosiła 9,5 lat (zakres wieku grupy otrzymującej produkt leczniczy Votubia: 1,0 do 23,9; zakres wieku grupy otrzymującej placebo: 0,8 do 26,6), 69,2% pacjentów miało 3 do <18 lat i 17,1% miało <3 lat w chwili włączenia do badania.

Spośród pacjentów włączonych do badania u 79,5% występowały obustronne SEGA, u 42,7% stwierdzano ≥2 docelowe zmiany SEGA, u 25,6% pacjentów stwierdzano wzrost guza w niższej powierzchni komory, u 9,4% pacjentów stwierdzano dowody na głębokie zacieki miąższowe, u 6,8% pacjentów występowało wodogłowie potwierdzone radiologicznie, a 6,8% pacjentów było wcześniej poddanych leczeniu chirurgicznemu w związku z SEGA; u 94,0% pacjentów w chwili rozpoczynania badania stwierdzano zmiany skórne, a u 37,6% występowały zmiany

naczyniakomięśniakotłuszczakowe nerki (co najmniej jeden naczyniakomięśniakotłuszczak o najdłuższej średnicy ≥1 cm).

Mediana czasu trwania zaślepionego leczenia wyniosła 9,6 miesięcy (zakres: 5,5 do 18,1) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Votubia oraz 8,3 (zakres: 3,2 do 18,3) miesiące u pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki wskazują na przewagę produktu leczniczego Votubia nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli najlepszej całkowitej odpowiedzi SEGA (p<0,0001). Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 34,6% (95% CI: 24,2; 46.2) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia w porównaniu z 0% (95% CI: 0,0; 9,0) w grupie placebo (Tabela 7). Ponadto, u wszystkich 8 pacjentów z grupy produktu leczniczego Votubia z radiologicznymi dowodami na występowanie wodogłowia w chwili rozpoczynania badania stwierdzono zmniejszenie objętości komór.

Pacjenci początkowo leczeni placebo mogli zmienić leczenie na ewerolimus w chwili progresji SEGA oraz po stwierdzeniu, że leczenie ewerolimusem jest lepsze od leczenia placebo. Wszyscy pacjenci otrzymujący przynajmniej jedną dawkę ewerolimusu podlegali obserwacji aż do przerwania przyjmowania produktu leczniczego lub ukończenia badania. W chwili przeprowadzania końcowej analizy mediana czasu ekspozycji u wszystkich tych pacjentów wyniosła 204,9 tygodni (zakres od 8,1 do 253,7). Wskaźnik najlepszej całościowej odpowiedzi SEGA wzrósł do 57,7% (95% CI: 47,9; 67,0) w analizie końcowej.

Żaden pacjent nie wymagał interwencji chirurgicznej z powodu SEGA przez cały czas trwania badania.

**Tabela 7 EXIST-1 – Odpowiedź SEGA**

| | **Analiza pierwotna[3]** | | | **Analiza końcowa[4]** |
|---|---|---|---|---|
| | **Votubia** | **Placebo** | **Wartość p** | **Votubia** |
| | **n=78** | **n=39** | | **n=111** |
| Wskaźnik odpowiedzi SEGA[1,2] - (%) | 34,6 | 0 | <0,0001 | 57,7 |
| 95% CI | 24,2; 46,2 | 0,0; 9,0 | | 47,9; 67,0 |
| **Najlepsza całościowa odpowiedź SEGA - (%)** | | | | |
| Odpowiedź | 34,6 | 0 | | 57,7 |
| Stabilizacja choroby | 62,8 | 92,3 | | 39,6 |
| Progresja | 0 | 7,7 | | 0 |
| Ocena nie jest możliwa | 2,6 | 0 | | 2,7 |

[1] według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej

[2] odpowiedź SEGA została potwierdzona w powtórnym badaniu obrazowym. Odpowiedź definiowano jako: ≥50% zmniejszenie sumarycznej objętości SEGA względem stanu wyjściowego oraz dodatkowo brak jednoznacznego pogorszenia zmian SEGA niebędących zmianami docelowymi oraz dodatkowo brak nowych SEGA wielkości ≥1 cm w najdłuższym wymiarze oraz dodatkowo brak nowego rozpoznania wodogłowia lub jego pogorszenia.

[3] Analiza pierwotna przeprowadzona dla podwójnie zaślepionej fazy badania

[4] W analizie końcowej uwzględniono pacjentów, którzy wcześniej byli w grupie placebo; mediana czasu ekspozycji na ewerolimus to 204,9 tygodnie.

Analogiczne efekty leczenia były obserwowane we wszystkich ocenianych podgrupach (tj. w podgrupie stosującej leki przeciwpadaczkowe pobudzające enzymy w porównaniu z pacjentami niestosującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy w podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć i wiek) w analizie pierwotnej.

W podwójnie zaślepionej fazie badania zmniejszenie się objętości SEGA było widoczne w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia produktem leczniczym Votubia: u 29,7% (22/74) pacjentów odnotowano zmniejszenie objętości o ≥50%, a u 73,0% (54/74) odnotowano zmniejszenie objętości o ≥30%. Trwałe zmniejszenie było wyraźne w 24. tygodniu, u 41,9% (31/74) pacjentów odnotowano zmniejszenie o ≥50%, a u 78,4% (58/74) pacjentów odnotowano ≥30% zmniejszenie objętości SEGA.

W populacji badania leczonej ewerolimusem (n=111), obejmującej pacjentów, z wcześniejszej grupy placebo, odpowiedź ze strony guza, której początek obserwowano już po 12 tygodniach leczenia ewerolimusem, utrzymywała się w późniejszych punktach czasowych. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 50% zmniejszenie objętości SEGA wyniósł 45,9% (45/98) i 62,1% (41/66) w tygodniu 96. i 192. po rozpoczęciu leczenia ewerolimusem. Podobnie, odsetek pacjentów, którzy uzyskali przynajmniej 30% zmniejszenie objętości SEGA wyniósł 71,4% (70/98) i 77,3% (51/66) w tygodniu 96. i 192. po rozpoczęciu leczenia ewerolimusem.

Analiza najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego, zmiany częstości napadów, nie dała jednoznacznych wyników; dlatego mimo, iż dla dwóch kolejnych drugorzędowych punktów końcowych wyniki (czas do progresji SEGA i wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych) były pozytywne, nie mogły one zostać formalnie uznane za statystycznie znamienne.

Mediana czasu do wystąpienia progresji SEGA według niezależnej oceny centralnej pracowni radiologicznej nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Progresję obserwowano wyłącznie w grupie placebo (15,4%; p=0,0002). Szacowany wskaźnik braku progresji po 6 miesiącach wyniósł 100% w grupie produktu leczniczego Votubia oraz 85,7% w grupie placebo. Długotrwała obserwacja pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej ewerolimusem i pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy następnie przeszli na leczenie ewerolimusem wykazała trwałość odpowiedzi.

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej, produkt leczniczy Votubia wykazał znaczącą klinicznie poprawę odpowiedzi ze strony zmian skórnych (p=0,0004), przy wskaźnikach odpowiedzi wynoszących 41,7% (95% CI: 30,2; 53,9) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Votubia oraz 10,5% (95% CI: 2,9; 24,8) w grupie otrzymującej placebo. W chwili przeprowadzania analizy końcowej, wskaźnik odpowiedzi ze strony zmian skórnych wzrósł do 58,1% (95% CI: 48,1; 67,7).

*Badanie II fazy z udziałem pacjentów z SEGA*
Przeprowadzono prospektywne badanie II fazy (CRAD001C2485), 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.

Pierwszorzędowym 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 8]). 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 8 Zmiana pierwotnej objętości SEGA w czasie**

| **Objętość SEGA ($cm^3$)** | **Niezależna ocena centralna** |
|---|---|

| | Pomiar początkowy n=28 | 6 miesięcy n=27 | 12 miesięcy n=26 | 24 miesiące n=24 | 36 miesięcy n=23 | 48 miesięcy n=24 | 60 miesięcy n=23 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pierwotna objętość guza** | | | | | | | |
| Mediana (odchylenie standardowe) | 2,45 (2,813) | 1,33 (1,497) | 1,26 (1,526) | 1,19 (1,042) | 1,26 (1,298) | 1,16 (0,961) | 1,24 (0,959) |
| Median | 1,74 | 0,93 | 0,84 | 0,94 | 1,12 | 1,02 | 1,17 |
| Zakres | 0,49 - 14,23 | 0,31 - 7,98 | 0,29 - 8,18 | 0,20 - 4,63 | 0,22 - 6,52 | 0,18 - 4,19 | 0,21 - 4,39 |
| **Zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym** | | | | | | | |
| Mediana (odchylenie standardowe) | | 1,19 (1,433) | 1,07 (1,276) | 1,25 (1,994) | 1,41 (1,814) | 1,43 (2,267) | 1,44 (2,230) |
| Mediana | | 0,83 | 0,85 | 0,71 | 0,71 | 0,83 | 0,50 |
| Zakres | | 0,06 - 6,25 | 0,02 - 6,05 | -0,55 - 9,60 | 0,15 - 7,71 | 0,00 - 10,96 | -0,74 - 9,84 |
| **Procentowe zmniejszenie w porównaniu z pomiarem początkowym, n (%)** | | | | | | | |
| ≥50% | | 9 (33,3) | 9 (34,6) | 12 (50,0) | 10 (43,5) | 14 (58,3) | 12 (52,2) |
| ≥30% | | 21 (77,8) | 20 (76,9) | 19 (79,2) | 18 (78,3) | 19 (79,2) | 14 (60,9) |
| >0% | | 27 (100,0) | 26 (100,0) | 23 (95,8) | 23 (100,0) | 23 (95,8) | 21 (91,3) |
| Brak zmian | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 |
| Wzrost guza | | 0 | 0 | 1 (4,2) | 0 | 0 | 2 (8,7) |

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 ≥30% i ≥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 na kolejnym badaniu po 4,5 miesiąca zauważono ponowny wzrost guza i leczenie zostało wznowione.

Mediana czasu trwania 67,8 miesiąca (zakres: 4,7-83,2) w badaniu kontynuowanym długofalowo wykazała trwałą skuteczność.

*Inne badania*

Zapalenie jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia (patrz punkt 4.4 i 4.8). W badaniu z jedną grupą terapeutyczną przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu z udziałem kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi (n=92) stosowano miejscowe leczenie bezalkoholowym doustnym roztworem deksametazonu o stężeniu 0,5 mg/5 ml w postaci płynu do płukania jamy ustnej (4 razy na dobę przez pierwsze 8 tygodni), od chwili rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Afinitor (ewerolimus w dawce 10 mg/dobę) w skojarzeniu z eksemestanem (w dawce 25 mg/dobę), aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia ≥2. po 8 tygodniach wyniosła 2,4% (n=2/85 pacjentek, u których możliwe było dokonanie oceny), co było wartością mniejszą niż odsetek zgłaszany w przeszłości. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia 1. wyniosła 18,8% (n=16/85) i nie zgłaszano żadnych przypadków zapalenia jamy ustnej o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla ewerolimusu we

wskazaniach onkologicznych i w TSC, z wyjątkiem nieznacznie zwiększonej częstości występowania kandydozy jamy ustnej, którą zgłaszano u 2,2% (n=2/92) pacjentek.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła 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).

Podmiot odpowiedzialny wypełnił plan badania dzieci i młodzieży (PIP, ang. Paediatric Investigation Plan) dla opornych na leczenie napadów padaczkowych w przebiegu TSC dla produktu leczniczego Votubia. Charakterystykę produktu leczniczego zaktualizowano w celu uwzględnienia wyników badań produktu leczniczego Votubia u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

## 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 w postaci tabletek (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie we krwi $C_{max}$ o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a $C_{max}$ o 42%.

U osób zdrowych przyjmujących produkt leczniczy Votubia w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w pojedynczej dawce 9 mg (3 x 3 mg), bogatotłuszczowe posiłki spowodowały zmniejszenie AUC o 11,7%, a maksymalne stężenie we krwi $C_{max}$ o 59,8%. Niskotłuszczowe posiłki powodowały zmniejszenie AUC o 29,5%, a $C_{max}$ o 50,2%.

Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania, po 24 godzinach od przyjęcia dawki produktu leczniczego w dowolnej postaci.

*Względna biodostępność/biorównoważność*
W badaniu względnej biodostępności wielkość $AUC_{0\text{-}inf}$ 5 tabletek ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w postaci zawiesiny rozpuszczonej w wodzie była równoważna z 5 tabletkami ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci, natomiast $C_{maks}$ 5 tabletek ewerolimusu w dawce 1 mg podanych w postaci zawiesiny stanowiło 72% $C_{maks}$ 5 tabletek ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci.

W badaniu biorównoważności wielkość $AUC_{0\text{-}inf}$ tabletki 5 mg do sporządzania zawiesiny doustnej podawanej w postaci zawiesiny w wodzie była równoważna $AUC_{0\text{-}inf}$ 5 tabletek ewerolimusu w dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci, a $C_{maks}$ tabletki 5 mg do sporządzania zawiesiny doustnej podanej w postaci zawiesiny stanowiło 64% stężenia $C_{maks}$ 5 tabletek ewerolimusu o dawce 1 mg podanych w niezmienionej postaci.

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.

Niekliniczne badania u szczurów wykazują:
- Szybkie zwiększenie stężenia ewerolimusu w mózgu po powolnym przenikaniu
- Radioaktywne metabolity [3H] ewerolimusu nie przekraczają znacząco bariery krew-mózg
- Penetrację mózgu zależną od dawki ewerolimusu, która jest zgodna z hipotezą przenikania do komórek śródbłonka naczyń włosowatych mózgu
- Jednoczesne podawanie inhibitoru PgP, cyklosporyny, zwiększa ekspozycję ewerolimusu w korze mózgowej, co jest jednoznaczne z zahamowaniem PgP bariery krew-mózg.

Brak danych klinicznych dotyczących przenikania ewerolimusu do ludzkiego mózgu. Badania niekliniczne u szczurów wykazały wnikanie do mózgu zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym.

Metabolizm

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 osiągano w ciągu 2 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 dwóch badaniach z podaniem pojedynczej doustnej dawki produktu leczniczego Votubia w postaci tabletek 8 i 34 dorosłym pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby.

W pierwszym badaniu średnia AUC ewerolimusu podanego 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) wzrosła dwukrotnie w porównaniu z 8 pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

W drugim badaniu z udziałem 34 pacjentów z innym zaburzeniem czynności 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.

Na podstawie wyników osiągniętych z dwóch badań, 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 przebytym przeszczepieniu.

*Dzieci i młodzież*
U pacjentów z SEGA stężenie $C_{min}$ ewerolimusu było w przybliżeniu proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 1,35 mg/m$^2$ do 14,4 mg/m$^2$.

U pacjentów z SEGA średnia geometryczna wartości $C_{min}$ znormalizowanych dla dawki wyrażonej w mg/m$^2$ u pacjentów w wieku <10 lat oraz 10-18 lat była mniejsza odpowiednio o 54% i 40% niż u osób dorosłych (>18 lat). Sugeruje to, że klirens ewerolimusu był większy u pacjentów młodszych. Ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku <3 lat (n=13) wskazują, że klirens znormalizowany na BSA jest około dwa razy większy u pacjentów o małym BSA (BSA wynoszące 0,556 m$^2$ pc.) niż u dorosłych. Dlatego uznaje się, że stan równowagi dynamicznej może być osiągnięty wcześniej u pacjentów w wieku <3 lat (patrz punkt 4.2 zalecenia dotyczące dawkowania).

Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką ewerolimusu u pacjentów w wieku poniżej 1. roku życia. Istnieją jednak doniesienia, że w chwili narodzin aktywność CYP3A4 jest zmniejszona i zwiększa się w pierwszym roku życia, co mogłoby mieć wpływ na klirens w tej populacji pacjentów.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej, obejmująca 111 pacjentów z SEGA w wieku od 1,0 do 27,4 lat (w tym 18 pacjentów wieku od 1 do poniżej 3 lat z BSA od 0,42 m$^2$ do 0,74 m$^2$) wykazała, że u młodszych pacjentów klirens znormalizowany względem BSA jest na ogół wyższy. Symulacje modelu farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że aby uzyskać $C_{min}$ w zakresie od 5 do 15 ng/ml u pacjentów w wieku poniżej 3. roku życia, należałoby zastosować dawkę początkową wynoszącą 7 mg/m$^2$pc. Z tego względu u pacjentów w wieku od 1 do poniżej 3 lat z SEGA zaleca się podanie wyższej dawki początkowej w wysokości 7 mg/m$^2$pc. (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC, otrzymujących produkt leczniczy Votubia tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej obserwowano tendencję w kierunku niższych wartości $C_{min}$ znormalizowanych do dawki (wyrażonej w mg/m$^2$) u młodszych pacjentów. Mediana wartości $C_{min}$ znormalizowanych do dawki wyrażonej w mg/m$^2$ była mniejsza w młodszych grupach wiekowych, wskazując na większy klirens ewerolimusu (znormalizowany względem BSA) u młodszych pacjentów.

U pacjentów z TSC i napadami padaczkowymi opornymi na leczenie stężenie produktu leczniczego Votubia badano u 9 pacjentów w wieku od 1 do <2 lat. Podawano dawki 6 mg/m2 (całkowity zakres dawek wynosił 1-5 mg) i skutkowały one minimalnymi stężeniami między 2 a 10 ng/ml (mediana 5 ng/ml; w sumie >50 pomiarów). Brak danych dotyczących pacjentów z napadami TSC w wieku poniżej 1 roku.

*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.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

U pacjentów z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi w przebiegu TSC analiza warunkowej regresji logistycznej w oparciu o fazę główną badania CRAD001M2304 w celu oszacowania prawdopodobieństwa odpowiedzi ze strony napadów padaczkowych w zależności od $C_{min}$ znormalizowanego względem czasu (ang. Time Normalized $C_{min}$, TN-$C_{min}$) ze stratyfikacją uwzględniającą podgrupę wiekową wskazywała, że 2-krotne zwiększenie wartości TN-$C_{min}$ było związane z 2,172-krotnym zwiększeniem (95% CI: 1,339, 3,524) szansy wystąpienia odpowiedzi ze strony napadów w obrębie obserwowanych zakresów TN-$C_{min}$ od 0,97 ng/ml do 16,40 ng/ml. Początkowa częstość występowania napadów była istotnym czynnikiem odpowiedzi ze strony napadów padaczkowych (przy ilorazie szans wynoszącym 0,978 [95% CI: 0,959, 0,998]). Wynik ten był spójny z wynikami modelu regresji liniowej prognozującymi logarytm bezwzględnej częstości napadów padaczkowych w okresie leczenia podtrzymującego głównej fazy badania, które wskazywały, że w przypadku 2-krotnego zwiększenia TN-$C_{min}$ następowała statystycznie znamienna 28% redukcja (95% CI: 12%, 42%) bezwzględnej częstości występowania napadów padaczkowych. Zarówno początkowa częstość występowania, jak i TN-$C_{min}$ były istotnymi czynnikami ($\alpha$=0,05) prognozującymi bezwzględną częstość występowania napadów padaczkowych w modelu regresji liniowej.

## 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 świnek 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 (zaostrzenie 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.

Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność samic. Jednak doustne dawki ewerolimusu podane samicom szurów wynoszące ≥0,1 mg/kg (około 4% $AUC_{0-24h}$ u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 10 mg) skutkowały zwiększeniem liczby poronień.

Ewerolimus 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.

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
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Votubia 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2 lata

Votubia 2 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

3 lata

Votubia 3 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

3 lata

Votubia 5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

3 lata.

Wykazano, że trwałość gotowej do podania zawiesiny wynosi 30 minut gdy używano strzykawki doustnej lub 60 minut gdy używano małej szklanki. Zawiesinę należy przyjąć natychmiast po przygotowaniu. Jeśli nie zostanie przyjęta w ciągu 30 minut po przygotowaniu gdy używano strzykawki doustnej lub 60 minut gdy używano małej szklanki, należy ją wyrzucić i przygotować nową zawiesinę.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Perforowany blister podzielny na dawki pojedyncze z aluminium/poliamid/aluminium/PVC zawierający 10 x 1 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Votubia 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 30 x 1 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Votubia 2 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 10 x 1, 30 x 1 lub 100 x 1 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Votubia 3 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 30 x 1 lub 100 x 1 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Votubia 5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Opakowania zawierające 30 x 1 lub 100 x 1 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca stosowania i postępowania z lekiem

*Używanie strzykawki doustnej*
Przepisaną dawkę produktu leczniczego Votubia tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy umieścić w strzykawce do doustnego podawania leku o pojemności 10 ml, posiadającej podziałkę co 1 ml. Nie należy stosować dawki większej niż 10 mg produktu leczniczego Votubia tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej stosując maksymalnie 5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na strzykawkę. Jeśli pacjent wymaga podania większej dawki lub większej liczby tabletek, należy przygotować dodatkową strzykawkę. Tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie należy dzielić na części, ani kruszyć. Do strzykawki należy pobrać około 5 ml wody i 4 ml powietrza. Napełnioną strzykawkę należy odłożyć do pojemnika (końcówką skierowaną do góry) na 3 minuty – w tym czasie powstanie zawiesina. Bezpośrednio przed podaniem leku należy delikatnie odwrócić strzykawkę tłokiem do góry i z powrotem 5 razy. Po podaniu tak przygotowanej zawiesiny do tej samej strzykawki należy pobrać około 5 ml wody i 4 ml powietrza, a następnie wymieszać zawartość, tak by otrzymać zawiesinę z leku pozostałego w strzykawce. Należy podać całą zawartość strzykawki.

*Używanie małej szklanki do napojów*
Przepisaną dawkę produktu leczniczego Votubia tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy umieścić w małej szklance (maksymalna objętość 100 ml), zawierającej około 25 ml wody. Nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 10 mg produktu leczniczego Votubia tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej stosując maksymalnie 5 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na szklankę. Jeśli jest konieczne podanie większej dawki lub większej liczby tabletek, należy przygotować dodatkową szklankę. Tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej nie należy dzielić na części, ani kruszyć. Należy odczekać trzy minuty, aż powstanie zawiesina. Tuż przed wypiciem należy delikatnie wymieszać zawartość szklanki łyżeczką. Po podaniu tak przygotowanej zawiesiny, należy wlać do szklanki 25 ml wody i zamieszać używając tej samej łyżeczki, aby utworzyć zawiesinę z resztek leku. Należy podać całą zawartość szklanki.

Pełna instrukcja wraz z rysunkami znajduje się na końcu ulotki dołączonej do opakowania, w punkcie „Instrukcja stosowania”.

Ważna informacja dla personelu medycznego

Stopień wchłaniania ewerolimusu po narażeniu miejscowym nie jest znany. Dlatego zaleca się, by personel medyczny unikał bezpośredniego kontaktu z zawiesiną. Ręce powinny być umyte przed i po przygotowaniu zawiesiny.

Usuwanie

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Votubia 1 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

EU/1/11/710/014-015

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 wrzesień 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lipiec 2020

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

08/2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu