



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Votubia[®], disperzibilna tableta, 2 mg
Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) disperzibilna tableta
Votubia[®], disperzibilna tableta, 3 mg
Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) disperzibilna tableta
Votubia[®], disperzibilna tableta, 5 mg
Pakovanje: blister deljiv na pojedinačne doze, 3 x (10 x 1) disperzibilna tableta

Proizvođač: NOVARTIS PHARMA STEIN AG

Adresa: Schaffhauserstrasse, Stein, Švajcarska
PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD

Podnosilac zahteva: (NOVI BEOGRAD)

Adresa: Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Votubia[®], 2 mg, disperzibilna tableta
Votubia[®], 3 mg, disperzibilna tableta
Votubia[®], 5 mg, disperzibilna tableta

INN: everolimus

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek **Votubia** i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek **Votubia**
3. Kako se upotrebljava lek **Votubia**
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek **Votubia**
6. Dodatne informacije

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek **Votubia[®]**, disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek **Votubia[®]**, disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek **Votubia[®]**, disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

1. ŠTA JE LEK VOTUBIA I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Votubia služi za lečenje tumora koji može blokirati rast pojedinih ćelija u organizmu. Sadrži aktivnu supstancu koja se zove everolimus, koja može smanjiti veličinu tumora mozga koji se zovu subependimalni gigantocelularni astrocitomi (SEGA). Ove tumore uzrokuje urođeni poremećaj koji se naziva tuberozno-sklerozni kompleks (TSK).

Lek Votubia, disperzibilne tablete se koristi za lečenje SEGA udružena sa TSK-a, kod odraslih osoba i kod dece, koji iz određenih razloga nisu pogodni za hirurško lečenje.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK VOTUBIA

Lek Votubia će Vam propisati samo lekar koji ima iskustvo u lečenju pacijenata sa SEGA i koji ima dostupne rezultate ispitivanja krvi kojima će meriti količinu leka Votubia u Vašoj krvi.

Pažljivo pratite uputstva koja Vam je dao Vaš lekar. Ona se mogu razlikovati od opštih informacija koje su date u ovom Uputstvu za lek. Ako imate bilo kakvih pitanja o leku Votubia, ili zašto Vam je propisan, obratite se svom lekaru.

Lek Votubia ne smete koristiti:

- **ako ste alergični** na everolimus, na srodne supstance kao što su sirolimus ili temsirolimus, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Ako ste ranije imali alergijske reakcije, obratite se Vašem lekaru za savet.

Kada uzimate lek Votubia, posebno vodite računa:

Obratite se svom lekaru pre nego što uzmete lek Votubia:

- ako imate bilo kakvih problema sa jetrom ili ako ste ikada imali bolest koja je možda zahvatila Vašu jetru. Ako je to slučaj, Vaš lekar će možda morati da Vam propiše drugačiju dozu leka Votubia ili da obustavi lečenje, privremeno ili trajno.

- ako imate šećernu bolest (povišenu koncentraciju šećera u krvi). Lek Votubia može da poveća koncentraciju šećera u krvi i pogorša šećernu bolest (dijabetes melitus). Ovo može da dovede do potrebe za terapijom insulinom i/ili oralnim antidijabeticima. Recite svom lekaru ako primetite prekomernu žeđ ili povećanu učestalost mokrenja.

- ako treba da primite vakcinu dok uzimate lek Votubia jer vakcinacija može biti manje efikasna. Kada je reč o deci oboleloj od SEGA, važno je razgovarati sa lekarom o programu vakcinacije dece pre započinjanja lečenja lekom Votubia.

- ako imate povišen holesterol. Lek Votubia može da poveća vrednosti holesterola i/ili drugih masti u krvi.

- ako ste nedavno imali veći hirurški zahvat, ili ako još uvek imate nezaraslu ranu posle operacije. Lek Votubia može da poveća rizik od problema sa zarastanjem rane.

- ako imate infekciju. Možda će biti potrebno lečiti infekciju pre započinjanja terapije lekom Votubia.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

- ako ste ranije imali hepatitis B, jer može doći do njegovog ponovnog javljanja tokom terapije lekom Votubia (videti odeljak 4).

Lek Votubia može i da:

- izazove ranice u ustima (oralne ulceracije).
- oslabi Vaš imunološki sistem. Prema tome, možete biti u riziku od dobijanja infekcije dok uzimate lek Votubia. Ako imate groznicu ili druge znake infekcije, posavetujte sa sa Vašim lekarom.
- utiče na funkciju Vaših bubrega. Zbog toga, Vaš lekar će pratiti funkciju Vaših bubrega dok uzimate lek Votubia.
- dovede do kratkog daha, kašlja i groznice (videti odeljak 4).

Recite odmah svom lekaru ako osetite ove simptome.

Pre početka, a i tokom terapije redovno će Vam se kontrolisati krvna slika. Time će se proveravati broj krvnih ćelija (belih krvnih ćelija, crvenih krvnih ćelija i trombocita – krvnih pločica) u Vašem organizmu da bi se videlo da li lek Votubia ima neželjena dejstva na te ćelije. Takođe će se raditi analize krvi radi provere funkcije bubrega (određivanje vrednosti kreatinina, azota iz uree u krvi ili proteina u mokraći), funkcije jetre (određivanje vrednosti transaminaza), kao i vrednosti šećera i masnoća u Vašoj krvi. Ovo se radi zbog uticaja leka Votubia na te vrednosti.

Takođe su potrebne i redovne analize krvi da bi se izmerila količina leka Votubia u Vašoj krvi, s obzirom da će to Vašem lekaru pomoći da odluči koliko leka Votubia treba da uzimate.

Primena drugih lekova

Lek Votubia može da utiče na mehanizam delovanja nekih lekova. Ako uzimate druge lekove istovremeno sa lekom Votubia, Vaš lekar će možda morati da promeni dozu leka Votubia ili tih drugih lekova.

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, nedavno ste uzimali ili biste mogli uzimati neke druge lekove.

Sledeći lekovi mogu da povećaju rizik od neželjenih dejstava leka Votubia:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili flukonazol, kao i drugi lekovi koji se koriste za lečenje gljivičnih infekcija.
- klaritromicin, telitromicin ili eritromicin, antibiotici koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija.
- ritonavir, efavirenz ili nevirapin, i ostali lekovi koji se koriste za lečenje HIV infekcije/SIDA-e.
- verapamil ili diltiazem, koji se koriste za lečenje srčanih bolesti ili visokog krvnog pritiska.
- dronedaron, lek koji se koristi kao pomoć u regulaciji rada Vašeg srca.
- ciklosporin, lek koji sprečava odbacivanje transplantiranog organa.
- imatinib, koji se koristi da zaustavlja rast abnormalnih ćelija.
- inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) (kao što je ramipril) koji se koriste za lečenje visokog krvnog pritiska ili drugih kardiovaskularnih problema.

Sledeći lekovi mogu da oslabe dejstvo leka Votubia:

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

- rifampicin, koji se koristi za lečenje tuberkuloze (TB).
- kantaron (*Hypericum perforatum*), biljni proizvod koji se koristi za lečenje depresije i drugih stanja.
- deksametazon, prednizon ili prednizolon, kortikosteroidi koji se koriste za lečenje raznih stanja, uključujući zapaljenja i poremećaje imunološkog sistema.
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital i drugi lekovi za lečenje epilepsije koji se koriste za prekid epileptičkih napada ili grčeva.

Ove lekove treba izbegavati tokom terapije lekom Votubia. Ako uzimate bilo koji od njih, Vaš lekar može da odluči da Vam propiše neki drugi lek, ili promeni Vašu dozu leka Votubia.

Ako uzimate neke od lekova protiv epileptičkih napada, promena doze takvog leka (povećavanje ili smanjenje) može dovesti do potrebe za promenom doze leka Votubia koju uzimate. O tome će odlučiti Vaš lekar. Ukoliko dođe do promene doze Vašeg anti-epileptika, molimo Vas da o tome obavestite Vašeg lekara.

Uzimanje leka Votubia sa hranom ili pićima

Lek Votubia morate da uzimate u isto vreme svakog dana, sa hranom ili bez nje, ali to morate raditi na isti način svaki dan. Izbegavajte grejpfrut i sok od grejpfruta dok primате terapiju lekom Votubia.

Primena leka Votubia u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Lek Votubia može da naškodi plodu i ne preporučuje se tokom trudnoće. Recite Vašem lekaru ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Žene koje imaju mogućnost da zatrudne moraju da koriste visoko efikasne mere kontracepcije tokom terapije i do 8 nedelja posle završetka lečenja. Ako, uprkos primeni ovih mera, mislite da ste možda zatrudneli, zatražite savet Vašeg lekara **pre** nego što nastavite da uzimate lek Votubia.

Dojenje

Lek Votubia može da naškodi dojenom detetu. Ne smete dojitи dok primате terapiju. Recite svom lekaru ako dojite.

Plodnost

Lek Votubia može da utiče na plodnost i muškaraca i žena. Ako želite da imate decu, razgovarajte sa Vašim lekarom.

Uticao leka Votubia na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Ako osećate neobičan umor (zamor je često neželjeno dejstvo), budite posebno oprezni kada upravljate vozilima ili rukujete mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Votubia

Lek Votubia sadrži laktozu, monohidrat (mlečni šećer). U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se svom lekaru pre nego što uzmete ovaj lek.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK VOTUBIA

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako su Vam rekli Vaš lekar ili farmaceut. Proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom ako niste sigurni.

Koliko uzeti leka Votubia

Vaš lekar će odrediti dozu leka Votubia koja Vam je potrebna na osnovu:

- Vaših godina
- površine Vašeg tela
- stanja Vaše jetre
- drugih lekova koje uzimate.

Tokom lečenja lekom Votubia obavljate analize krvi. Tako će se meriti količina leka Votubia u Vašoj krvi i odrediti dnevna doza leka koja Vam najviše odgovara.

Ako osetite neka neželjena dejstva (videti odeljak 4) dok uzimate lek Votubia, Vaš lekar može da Vam smanji dozu ili obustavi terapiju, privremeno ili trajno.

Kako uzimati ovaj lek

- Votubia, disperzibilne tablete uzimajte jednom dnevno.
- Uzimajte ih svakog dana u isto vreme.
- Možete ih uzimati sa ili bez hrane, ali to morate činiti na isti način svaki dan.

Uzimajte Votubia, disperzibilne tablete samo kao oralnu suspenziju

Nemojte žvakati ili drobiti disperzibilne tablete. Nemojte gutati cele tablete. Disperzibilne tablete morate pomešati sa vodom kako biste dobili zamućeni rastvor (koji se naziva oralna suspenzija) koju zatim morate odmah popiti. Ako tako pripremljenu suspenziju ne popijete za 60 minuta, bacite je i pripremite novu suspenziju.

Kako pripremiti oralnu suspenziju

Lek možete pripremiti ili u oralnom špricu ili u maloj čaši. Molimo Vas da pročitate detaljna uputstva na kraju ovog Uputstva za lek kako biste znali kako to da uradite. Ukoliko niste sigurni, pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta.

Posebna uputstva za staratelje

Starateljima se savetuje da izbegavaju kontakt sa suspenzijom Votubia, disperzibilne tablete. Ruke treba temeljno oprati pre i nakon pripreme suspenzije.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Ako ste uzeli više leka Votubia nego što je trebalo

- Ako ste uzeli previše leka Votubia, ili ako je neko slučajno popio Vaše disperzibilne tablete, odmah se obratite lekaru ili idite u bolnicu. Možda će biti potrebna hitna terapija.
- Ponesite sa sobom kutiju i ovo Uputstvo za lek, kako bi lekar znao šta je uzeto.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Votubia

Ako propustite dozu leka, uzmite sledeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzimati dvostruku dozu da biste nadoknadili disperzibilne tablete koje ste zaboravili da uzmete.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Votubia

Nemojte prestati da uzimate lek Votubia, disperzibilne tablete, osim ako Vam to ne kaže Vaš lekar.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o upotrebi ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da izazove neželjena dejstva, iako se ona ne javljaju kod svih.

PRESTANITE sa uzimanjem leka Votubia i odmah potražite lekarsku pomoć ako Vi ili Vaše dete osetite bilo koji od sledećih znakova alergijske reakcije:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili vrata (znaci angioedema)
- jak svrab kože, sa crvenim osipom ili ispućenim plikovima

Ozbiljna neželjena dejstva leka Votubia uključuju:

Veoma česta neželjena dejstva (*mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*):

- Groznica, kašljanje, otežano disanje, zviždanje u plućima, znaci zapaljenja pluća (pneumonija)

Česta neželjena dejstva (*mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*):

- Oticanje, osećaj težine ili stezanja, bol, ograničena pokretljivost delova tela (ovo se može javiti bilo gde u telu i može biti znak abnormalnog nakupljanja tečnosti u mekom tkivu zbog blokade limfnog sistema, poznato i kao limfoedem)
- Osip sa malim mehurićima ispunjenim tečnošću, koji se javlja na zacrveneloj koži, znaci virusne infekcije koja može biti potencijalno teška (herpes zoster)

Povremena neželjena dejstva (*mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek*):

- Osip, svrab, koprivnjača, otežano disanje ili gutanje, vrtoglavica, znaci ozbiljne alergijske reakcije (preosetljivost)
- Groznica, kašljanje, otežano disanje, zviždanje u plućima, znaci zapaljenja pluća (pneumonitis)

Ako osetite bilo koje od ovih neželjenih dejstava, odmah obavestite svog lekara, jer posledice mogu biti opasne po život.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Ostala moguća neželjena dejstva leka Votubia uključuju:

Veoma česta neželjena dejstva (*mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*):

- Infekcija gornjih disajnih puteva
- Bol u grlu i curenje iz nosa (nazofaringitis)
- Glavobolja, pritisak u predelu očiju, nosa ili obraza, znaci zapaljenja sinusa i nosnih puteva (sinuzitis)
- Infekcija srednjeg uva
- Povišena vrednost lipida (masnoća) u krvi (hiperholesterolemija)
- Ranice u ustima
- Akne
- Poremećaj menstrualnog ciklusa kao što su odsustvo ciklusa (amenoreja) ili neredovan ciklus

Česta neželjena dejstva (*mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*):

- Infekcija mokraćnih puteva
- Otečene desni, desni koje krvare, znaci zapaljenja desni (gingivitis)
- Zapaljenje ćelijskog tkiva (celulitis)
- Bol u grlu (faringitis)
- Visoka vrednost lipida (masnoća) u krvi (hiperlipidemija, povišeni trigliceridi)
- Niska vrednost fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- Visoka vrednost šećera u krvi (hiperglikemija)
- Gubitak apetita
- Zamor, gubitak daha, vrtoglavica, bledilo kože, znaci niskih vrednosti crvenih krvnih ćelija (anemija)
- Groznica, bol u grlu ili ranice u ustima zbog infekcija, znaci niskih vrednosti belih krvnih ćelija (leukopenija, limfopenija, neutropenija)
- Glavobolja, vrtoglavica, znaci visokog krvnog pritiska (hipertenzija)
- Glavobolja
- Poremećaj čula ukusa (disgeuzija)
- Spontano krvarenje ili pojava modrica, znaci niskih vrednosti trombocita (trombocitopenija)
- Kašalj
- Bol u ustima
- Krvarenje iz nosa (epistaksa)
- Zapaljenje sluznice želuca (gastritis)
- Proliv
- Povraćanje
- Nelagodnost u želucu (mučnina)
- Bol u stomaku
- Težak bol u donjem delu stomaka i predelu karlice koji mogu biti oštri, sa poremećajem menstruacije (ciste na jajnicima)
- Povećana količina gasova u crevima (flatulencija)
- Zatvor

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

- Bol u stomaku, mučnina, povraćanje, proliv, oticanje i nadutost stomaka, znaci zapaljenja sluznice želuca (virusni gastroenteritis)
- Suva koža, svrab (pruritus)
- Osip na koži
- Zapaljenjsko stanje kože okarakterisano crvenilom, svrabom, cistama punjenim tečnošću iz kojih curi iscedak i koje postaju ljuskave, krastave ili stvrdnute (akneiformni dermatitis)
- Gubitak kose (alopecija)
- Proteini u urinu
- Poremećaji menstruacije kao što su menstruacije koje kasne, obilne menstruacije (menoragija) ili vaginalno krvarenje
- Osećaj umora
- Groznica
- Razdražljivost
- Agresivnost
- Visoke vrednosti enzima u krvi koji se zove laktat dehidrogenaza, koji daje informacije o stanju određenih organa
- Visoke vrednosti hormona koji podstiče ovulaciju (povišene vrednosti luteinizirajućeg hormona u krvi)
- Gubitak telesne mase

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Grčevi u mišićima, groznica, mokraća crveno-smeđe boje, što mogu biti simptomi mišićnog poremećaja (rabdomioliza)
- Kašalj sa iskašljajem, bol u grudima, groznica, znaci zapaljenja disajnih puteva (virusni bronhitis)
- Problemi sa spavanjem (nesanica)
- Povišene vrednosti ženskog polnog hormona (povišene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona u krvi)

Ako navedena neželjena dejstva postanu teška, molimo Vas da obavestite Vašeg lekara i/ili farmaceuta. Većina neželjenih dejstava su blaga do umerena, pa će uopšteno nestati ako se Vaše lečenje prekine na par dana.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena kod pacijenata koji su uzimali everolimus za lečenje drugih stanja, osim TSK:

- Poremećaji funkcije bubrega: promena učestalosti mokrenja ili odsustvo mokrenja mogu biti simptomi bubrežne slabosti i primećeni su kod nekih pacijenata koji su uzimali everolimus. Ostali simptomi mogu uključiti promenjene test funkcije bubrega (porast kreatinina).
- Simptomi srčane slabosti kao što su gubitak daha, otežano disanje u ležećem položaju, oticanje stopala i nogu
- Blokada ili začepljenje krvnog suda (vene) u nogama (tromboza dubokih vena). Simptomi mogu uključivati oticanje i/ili bol u jednoj nozi, obično u listu, crvenilo ili toplinu kože u zahvaćenom delu
- Problemi sa zarastanjem rana
- Visoke vrednosti šećera u krvi (hiperglikemija)

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Ponovno javljanje hepatitisa B je uočeno kod nekih pacijenata koji su uzimali everolimus. Recite svom lekaru ako osetite simptome hepatitisa B tokom lečenja everolimusom. Prvi simptomi mogu biti groznica, osip na koži, bol i upala u zglobovima. Drugi simptomi mogu uključivati zamor, gubitak apetita, mučninu, žuticu (žuto prebojena koža) i bol u gornjem delu stomaka. Blede stolice ili taman urin takođe mogu biti znaci hepatitisa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK VOTUBIA

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Rok upotrebe

2 godine

Nemojte koristiti lek Votubia nakon isteka datuma roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje

Lek čuvati na temperaturi do 30° C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

Ovaj lek se ne sme upotrebiti ako primetite da je pakovanje oštećeno ili postoje vidljivi znaci neovlašćenog otvaranja.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Votubia

Votubia, 2 mg, disperzibilna tableta:

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Jedna disperzibilna tableta sadrži 2 mg everolimusa.

Votubia, 3 mg, disperzibilna tableta:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 3 mg everolimusa.

Votubia, 5 mg, disperzibilna tableta:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćne supstance su: butilhidroksitoluen (E321), magnezijum-stearat, laktoza, monohidrat, hipromeloza, krospovidon tip A, manitol, celuloza, mikrokristalna, silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Kako izgleda lek Votubia i sadržaj pakovanja

Votubia, 2 mg, disperzibilna tableta:

Okrugla tableta, bele do svetložućkaste boje, ravne i glatke površine sa fasetiranim ivicama i utisnutom oznakom „D2“ sa jedne i oznakom „NVR“ sa druge strane.

Votubia, 3 mg, disperzibilna tableta:

Okrugla tableta, bele do svetložućkaste boje, ravne i glatke površine sa fasetiranim ivicama i utisnutom oznakom „D3“ sa jedne i oznakom „NVR“ sa druge strane.

Votubia, 5 mg, disperzibilna tableta:

Okrugla tableta, bele do svetložućkaste boje, ravne i glatke površine sa fasetiranim ivicama i utisnutom oznakom „D5“ sa jedne i oznakom „NVR“ sa druge strane.

Unutrašnje pakovanje leka je perforirani PA/Al/PVC-aluminijumski blister deljiv na pojedinačne doze sa po 10 disperzibilnih tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 perforirana PA/Al/PVC-aluminijumska blistera deljiva na pojedinačne doze i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

NOVARTIS PHARMA STEIN AG

Schaffhauserstrasse, Stein, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

April, 2016.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

Votubia, disperzibilne tablete, 30 x (2 mg): 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016.

Votubia, disperzibilne tablete, 30 x (3 mg): 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016.

Votubia, disperzibilne tablete, 30 x (5 mg): 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016.

UPUTSTVO ZA UPOTREBU

Pažljivo pročitajte i pratite ova uputstva kako biste znali kako da pravilno pripremite lek. Lek će izgledati kao zamućeni rastvor (koji se naziva oralna suspenzija).

Upotrebite oralni špric ili malu čašu za pripremu i upotrebu leka *Votubia*, suspenzije - nemojte ih koristiti za druge stvari.

Važne informacije:

Uzimajte *Votubia*, disperzibilne tablete samo u obliku suspenzije.

Ova uputstva su za primenu doze od 2 mg do 10 mg.

- Najveća količina koju možete uzeti odjednom pomoću oralnog šprica ili male čaše je 10 mg.
- Ako treba da uzmete veću dozu, podelite dozu i ponovite korake koristeći isti oralni špric ili malu čašu.
- Ukoliko niste sigurni kako da podelite dozu, pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta.

Starateljima se savetuje da izbegavaju kontakt površine kože sa oralnom suspenzijom. Lek čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Koristite samo vodu (vodu za piće iz česme ili negaziranu flaširanu vodu) za pripremu oralne suspenzije. Nemojte koristiti sok ili druge tečnosti.

Suspenzija se mora uzeti odmah nakon pripreme. Ako je ne popijete za 60 minuta od pripreme, bacite je i pripremite novu suspenziju.

Uputstvo za staratelje koji pripremaju suspenziju korišćenjem oralnog šprica:

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek *Votubia*[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

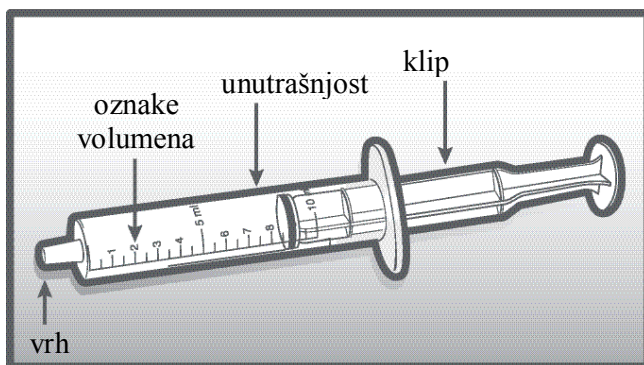
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek *Votubia*[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek *Votubia*[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

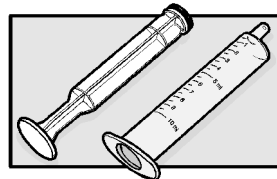
Biće Vam potrebno sledeće:

- Blister sa lekom Votubia, disperzibilne tablete
- Makaze za otvaranje blistera
- Oralni špric od 10 mL sa oznakama za doziranje u razmaku od 1 mL (za jednokratnu upotrebu): videti sliku u nastavku
- 2 čiste čaše
- Približno 30 mL vode



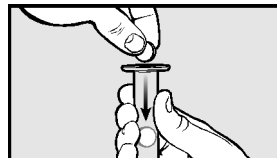
Priprema

1. Operite i osušite ruke.
2. Uzmite oralni špric od 10 mL i izvucite klip potpuno iz unutrašnjosti šprica.



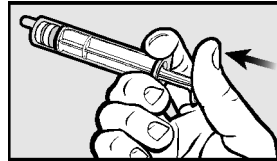
Dodavanje disperzibilnih tableta

3. Koristite makaze kako biste otvorili blister uzduž iscertane linije. Izvadite disperzibilne tablete iz blistera. Zatim ih odmah stavite u unutrašnjost oralnog šprica.



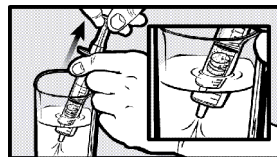
Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

4. Ponovo vratite klip u unutrašnjost oralnog šprica. Gurnite klip prema unutra dok ne dodirne disperzibilne tablete.



Dodavanje vode

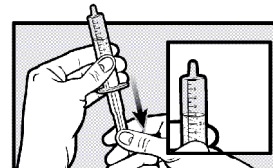
5. Napunite malu čašu sa vodom (vodom za piće iz česme ili negaziranom flaširanom vodom). Ubacite vrh šprica u vodu. Izvucite približno 5 mL vode laganim izvlačenjem klipa šprica sve dok klip ne dođe do oznake od 5 mL na špricu.



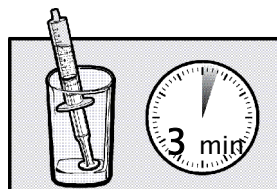
Napomena: Količina vode u oralnom špricu ne mora biti precizno određena, ali treba prekriti sve tablete koje se nalaze u špricu. Ako se neka od tableta zaglavi u suvom, gornjem delu oralnog šprica, lagano kucnite prstom po oralnom špricu dok tablete ne padnu u vodu.

Mešanje leka

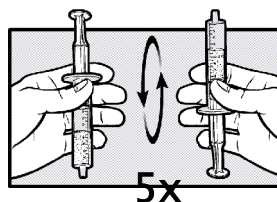
6. Držite oralni špric tako da je vrh šprica za usta okrenut prema gore. Polako povucite klip prema dole kako biste uvukli vazduh sve dok klip ne dođe do oznake od 9 mL na špricu.



7. Stavite napunjeni oralni špric sa vrhom okrenutim prema gore u čistu i praznu čašu. Sačekajte 3 minuta - dok se disperzibilne tablete u potpunosti ne rastvore.



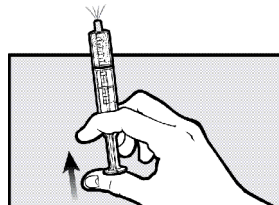
8. Neposredno pre primene promešajte lek lagano okrećući oralni špric gore-dole pet puta. Nemojte mučkati špric. Oralnu suspenziju odmah primenite. Ako ne primenite suspenziju za 60 minuta od pripreme, bacite je i pripremite novu.



Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

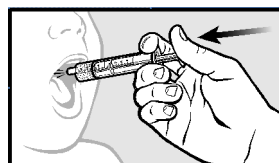
Uklanjanje vazduha iz šprica

9. Uzmite oralni špric u ruke tako je vrh okrenut prema gore. Polako gurnite klip prema gore kako biste istisnuli većinu vazduha (u redu je ako manja količina vazduha ostane oko vrha).



Uzimanje leka

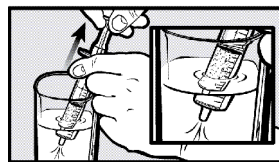
10. Stavite oralni špric u usta pacijenta. Polako gurnite klip unutra kako biste istisnuli ceo sadržaj oralnog šprica.



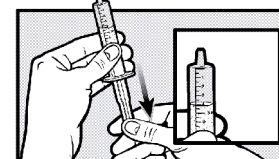
11. Pažljivo izvadite oralni špric iz usta pacijenta.

Budite sigurni da je uzet ceo sadržaj leka

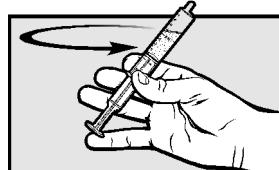
12. Stavite vrh oralnog šprica u čašu napunjenu sa vodom. Izvucite 5 mL vode laganim povlačenjem klipa prema gore.



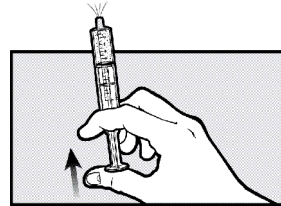
13. Držite oralni špric tako da je vrh šprica okrenut prema gore. Polako povucite klip prema dole kako biste uvukli vazduh sve dok klip ne dođe do oznake od 9 mL na špricu.



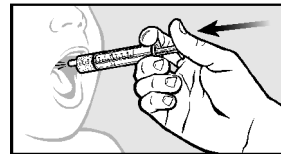
14. Držite oralni špric sa vrhom okrenutim prema gore i kružnim pokretima promešajte tako da sa vodom pokupite ostatke leka koji su ostali unutra.



15. Držite oralni špric sa vrhom okrenutim prema gore. Potisnite klip prema gore da biste istisnuli većinu vazduha.



16. Stavite oralni špric u usta pacijenta. Polako gurnite klip unutra kako biste istisnuli ceo sadržaj oralnog šprica.



17. Pažljivo izvadite oralni špric iz usta pacijenta.

Ako je ukupna propisana doza veća od 10 mg, ponovite korake od 2 do 17 da biste završili davanje doze.

Čišćenje

18. Pitajte Vašeg farmaceuta kako se uklanjaju oralni špricevi.
19. Operite i osušite ruke.

Uputstva za pacijente ili staratelje koji pripremaju suspenziju korišćenjem male čaše:

Biće Vam potrebno sledeće:

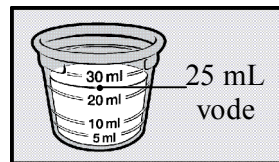
- Blister sa lekom Votubia, disperzibilne tablete
- Makaze za otvaranje blistera
- 1 mala čaša (maksimalne veličine 100 mL)
- Čaša za doziranje od 30 mL za merenje vode
- Približno 50 mL vode za pripremu suspenzije
- Kašika za mešanje

Priprema

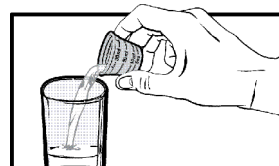
1. Operite i osušite ruke.
-

Dodavanje vode

2. Dodajte približno 25 mL vode u čašu za doziranje od 30 mL. Količina vode ne mora biti precizno izmerena.



3. Sipajte vodu iz čaše za doziranje u malu čašu.



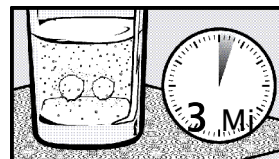
Dodavanje disperzibilnih tableta

4. Koristite makaze kako biste otvorili blister uzduž iscrtane linije. Izvadite disperzibilne tablete iz blistera
5. Dodajte disperzibilne tablete u vodu.

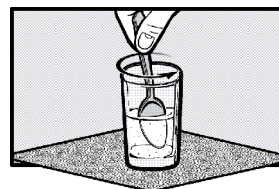


Mešanje leka

6. Sačekajte 3 minuta dok se disperzibilne tablete u potpunosti ne rastvore.

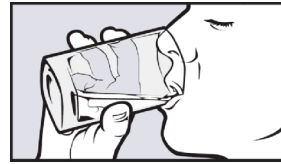


7. Lagano kašikom promešajte sadržaj čaše i zatim odmah nastavite sa korakom 8.



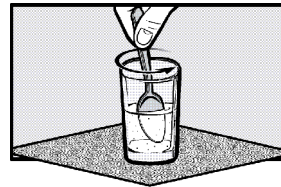
Uzimanje leka

8. Pacijent mora odmah popiti svu oralnu suspenziju iz čaše. Ako se suspenzija ne popije za 60 minuta od pripreme, bacite je i pripremite novu suspenziju.

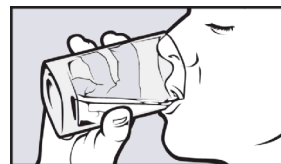


Budite sigurni da je uzet ceo sadržaj leka

9. Sipajte u čašu istu količinu vode (približno 25 mL). Promešajte sadržaj kašikom kako biste skinuli ostatke leka sa kašike i čaše.



10. Pacijent mora popiti svu oralnu suspenziju iz čaše. **Ako je ukupna propisana doza veća od 10 mg, ponovite korake od 2 do 10 da biste završili uzimanje doze.**



Čišćenje

11. Temeljno operite čašu i kašiku čistom vodom. Zatim obrišite čašu i kašiku čistim papirnatim ubrusom. Čuvajte ih na suvom i čistom mestu do sledeće upotrebe.



12. Operite i osušite ruke.

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima:

Terapijske indikacije

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Lek Votubia je indikovano za lečenje pacijenata sa subependimalnim gigantocelularnim astrocitomom (SEGA) udruženim sa tuberozno-skleroznim kompleksom (TSK) kojima je potrebno lečenje, ali koji iz određenih razloga nisu pogodni za hirurško lečenje.

Dokazi se zasnivaju na analizi promene zapremine SEGA. Nije nađena dodatna klinička korist, kao što je ublažavanje simptoma povezanih sa bolešću.

Doziranje i način primene

Terapiju lekom Votubia mora da započne lekar iskusan u lečenju pacijenata sa TSK i praćenju terapijskog dejstva leka.

Doziranje

Postizanje optimalnog terapijskog dejstva može zahtevati pažljivo titriranje doze. Doze koje će se dobro podnositi i biti efikasne variraju između pacijenata. Istovremena antiepileptična terapija može da utiče na metabolizam everolimusa i može da doprinese ovoj varijabilnosti (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Doza se određuje pojedinačno na osnovu površine tela (PT) korišćenjem *Dubois* formule, pri čemu se telesna masa (T) izražava u kilogramima, a visina (V) u centimetrima:

$$PT = (T^{0,425} \times V^{0,725}) \times 0,007184$$

Preporučena početna doza leka Votubia za lečenje pacijenata sa SEGA je 4,5 mg/m². Viša početna doza od 7 mg/m² se preporučuje za pacijente uzrasta od 1 do 3 godine na osnovu farmakokinetičkih simulacija (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Različite jačine disperzibilnih tableta leka Votubia se mogu kombinovati da bi se postigla željena doza.

Koncentracije everolimusa u punoj krvi pred narednu dozu se moraju određivati tokom najmanje 1 nedelje od započinjanja terapije kod pacijenata uzrasta < 3 godine i približno 2 nedelje posle započete terapije kod pacijenata uzrasta ≥ 3 godine. Dozu treba titrirati tako da se u krvi postignu koncentracije leka pred narednu dozu od 5 do 15 nanograma/mL. Dozu je moguće povećati kako bi se postigla viša koncentracija leka pred narednu dozu unutar ciljanog raspona i tako postigla optimalna efikasnost, zavisno od podnošljivosti leka.

Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata sa SEGA su usklađene sa onima za odraslu populaciju sa SEGA, osim za pacijente uzrasta od 1 do 3 godine, kao i za pedijatrijske pacijente sa oštećenjem funkcije jetre (videti „Oštećenje funkcije jetre“ u nastavku i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Zapremina SEGA se mora proceniti otprilike 3 meseca nakon započete terapije lekom Votubia, pa posledično dozu leka treba prilagoditi uzевši u obzir promenu volumena SEGA, u skladu sa koncentracijama leka u krvi pred narednu dozu i podnošenjem leka.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Kada se postigne stabilna doza, za vreme trajanja lečenja moraju se pratiti koncentracije leka pred narednu dozu svakih 3 do 6 meseci kod pacijenata sa promenljivom površinom tela ili svakih 6 do 12 meseci kod pacijenata sa stabilnom površinom tela.

Ako se doza propusti, pacijent ne sme da uzima dodatnu dozu, nego da uzme uobičajenu narednu propisanu dozu.

Prilagođavanje doze usled neželjenih reakcija

Zbrinjavanje teških i/ili nepodnošljivih sumnjivih neželjenih reakcija moglo bi zahtevati smanjenje doze i/ili privremeni prekid terapije lekom Votubia. Za neželjene reakcije gradusa 1, prilagođavanje doze obično nije potrebno. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučuje se doza koja je otprilike 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze. Za smanjenja doze niža od najniže dostupne jačine, potrebno je razmotriti doziranje svaki drugi dan.

U Tabeli 1 su sažete preporuke za prilagođavanje doze kod specifičnih neželjenih reakcija (videti takođe odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tabela 1 Preporuke za prilagođavanje doze leka Votubia

Neželjena reakcija	Težina ¹	Prilagođavanje doze leka Votubia
Neinfektivni pneumonitis	Gradus 2	Razmotriti prekid terapije dok se simptomi ne poboljšaju do gradusa ≤ 1 . Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze. Prekinuti lečenje ako nema oporavka u roku od 4 nedelje.
	Gradus 3	Prekinuti primenu leka Votubia dok simptomi ne dođu do gradusa ≤ 1 . Razmotriti ponovno započinjanje primene leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze. Ako se vrati toksičnost gradusa 3, razmotriti prekid terapije.
	Gradus 4	Prekinuti primenu leka Votubia.
Stomatitis	Gradus 2	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 1 . Ponovo započeti primenu leka Votubia u istoj dozi. Ako se vrati stomatitis gradusa 2, prekinuti primenu do oporavka do gradusa ≤ 1 . Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.
	Gradus 3	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 1 . Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

	Gradus 4	Prekinuti primenu leka Votubia.
Ostale nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje)	Gradus 2	Ako je toksičnost podnošljiva, nije potrebno prilagođavanje doze. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primenu doze do oporavka do gradusa ≤ 1 . Ponovo započeti primenu leka Votubia u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost gradusa 2, prekinuti primenu leka Votubia do oporavka do gradusa ≤ 1 . Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.
	Gradus 3	Privremeno prekinuti primenu doze do oporavka do gradusa ≤ 1 . Razmotriti ponovo započinjanje primene leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze. Ako se vrati toksičnost gradusa 3, razmotriti prekid terapije.
	Gradus 4	Prekinuti primenu leka Votubia.
Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	Gradus 2	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Gradus 3	Privremeni prekid primene doze. Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je otprilike 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.
	Gradus 4	Prekinuti primenu leka Votubia.
Trombocitopenija	Gradus 2 (< 75 , $\geq 50 \times 10^9/L$)	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Ponovo započeti primenu leka Votubia u istoj dozi.
	Gradus 3 i 4 ($< 50 \times 10^9/L$)	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.
Neutropenija	Gradus 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$)	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Gradus 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/L$)	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Ponovo započeti primenu leka Votubia u istoj dozi.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
 Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
 Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
 Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

	Gradus 4 ($<0,5 \times 10^9/L$)	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.
Febrilna neutropenija	Gradus 3	Privremeni prekid primene doze do oporavka do gradusa ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/L$) i prestanka groznice. Ponovo započeti primenu leka Votubia u dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane dnevne doze.
	Gradus 4	Prekinuti primenu leka Votubia.
¹ Gradusi su na osnovu Zajedničke terminologije za neželjene događaje (eng. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events-CTCAE</i>) v3.0 Nacionalnog instituta za rak (eng. <i>National Cancer Institute-NCI</i>)		

Terapijsko praćenje koncentracije leka

Za pacijente koji se leče zbog SEGA **neophodno je** terapijsko praćenje koncentracije everolimusa u krvi, korišćenjem validirane metode. Koncentracije leka u krvi pred narednu dozu treba proceniti otprilike 2 nedelje nakon davanja početne doze, posle svake promene doze ili farmaceutskog oblika, posle uvođenja ili promene istovremeno primenjivanih CYP3A4 induktora ili inhibitora (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija) ili posle bilo koje promene stanja jetre (*Child-Pugh*) (videti: "Oštećenje funkcije jetre" u nastavku i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Za pacijente uzrasta < 3 godine, koncentracije leka u krvi pred narednu dozu treba pratiti nakon najmanje 1 nedelje od započinjanja terapije ili posle bilo koje izmene doze ili farmaceutskog oblika (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka). Kada je to moguće, tokom lečenja se moraju koristiti isti testovi i laboratorija za praćenje koncentracije leka u krvi.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti uzrasta < 18 godina:

Lek Votubia se ne preporučuje za pacijente uzrasta < 18 godina sa SEGA i oštećenjem funkcije jetre.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Pacijenti uzrasta ≥ 18 godina:

- Blago oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh A*): 75% preporučene početne doze izračunate na osnovu površine tela (zaokruženo do najbliže jačine leka)
- Umereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh B*): 25% preporučene početne doze izračunate na osnovu površine tela (zaokruženo do najbliže jačine leka)
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh C*): ne preporučuje se.

Koncentracije everolimusa u punoj krvi pred narednu dozu treba procenjivati približno 2 nedelje nakon bilo kakve promene stanja jetre (*Child-Pugh*).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetički profil leka Votubia kod dece mlađe od 1 godine sa TSK koji imaju SEGA nisu ustanovljeni. Nema raspoloživih podataka (videti odeljke 5.1 i 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata su usklađene sa onima za odrasle, osim za pacijente uzrasta od 1 do 3 godine, kao i za pedijatrijske pacijente sa oštećenjem funkcije jetre (videti „Doziranje“ i „Oštećenje funkcije jetre“ iznad i odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Rezultati kliničkih ispitivanja nisu pokazali uticaj leka Votubia na rast i pubertetski razvoj.

Način primene

Lek Votubia se mora uzimati oralno jednom dnevno u isto vreme svakog dana, dosledno sa hranom, ili bez nje (videti odeljak 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Votubia, disperzibilne tablete se uzimaju samo kao suspenzija i ne smeju se gutati cele, žvakati ili drobiti. Suspenzija se može pripremiti u oralnom špricu ili u maloj čaši. Voditi računa da se cela doza proguta.

Suspenziju treba popiti odmah nakon pripreme. Ako se ne popije u roku od 60 minuta od pripreme, suspenziju treba baciti. Kao disperzno sredstvo treba koristiti samo vodu.

Za dodatne informacije o upotrebi leka, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Menjanje farmaceutskih oblika

Lek Votubia je dostupna u dva farmaceutska oblika: tablete i disperzibilne tablete. Votubia, tablete i Votubia, disperzibilne tablete se **ne smeju** uzimati naizmenično. Navedena dva farmaceutska oblika ne smeju se kombinovati da bi se postigla željena doza. Mora se uzimati ili jedan ili drugi farmaceutski oblik.

Pri promeni farmaceutskog oblika, doza se mora prilagoditi na najbližu jačinu u miligramima novog farmaceutskog oblika i približno 2 nedelje kasnije proceniti koncentracije everolimusa pred narednu dozu kod pacijenata uzrasta ≥ 3 godine i najmanje 1 nedelju kasnije za pacijente uzrasta < 3 godine (videti „Terapijsko praćenje koncentracije leka“ iznad u tekstu).

Kontraindikacije

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge derivate rapamicina, ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je dejstvo specifično za grupu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijalnu bolest pluća) opisan je veoma često kod pacijenata obolelih od uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (eng. *renal cell carcinoma*, RCC) lečenih everolimusom (videti odeljak Neželjena dejstva). Neki slučajevi su bili teški, a u retkim slučajevima dolazilo je i do smrtnog ishoda. Dijagnoza neinfektivnog pneumonitisa mora se uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih se javle nespecifični respiratorni znaci i simptomi kao što su hipoksija, pleuralni izliv, kašalj ili dispnea, i kod kojih su odgovarajućim ispitivanjima isključeni infekcija, neoplazme kao i drugi nemedicinski uzroci. Oportunističke infekcije kao što je pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) moraju se isključiti diferencijalnom dijagnozom neinfektivnog pneumonitisa (videti „Infekcije“ u nastavku). Pacijenti se moraju savetovati da odmah prijave lekaru pojavu novih ili pogoršanje respiratornih simptoma.

Pacijenti kod kojih se razviju radiološke promene koje upućuju na neinfektivni pneumonitis i koji imaju malo simptoma ili su bez simptoma, mogu da nastave terapiju lekom Votubia bez prilagođavanja doze. Ako su simptomi umereni, mora se uzeti u obzir prekid terapije dok se simptomi ne poboljšaju. Može biti indikovana upotreba kortikosteroida. Lečenje lekom Votubia se može ponovo započeti u dnevnoj dozi koja je približno 50% niža od prethodno primenjivane doze.

U slučajevima u kojima su simptomi neinfektivnog pneumonitisa teški, terapija lekom Votubia se mora obustaviti i može biti indikovana upotreba kortikosteroida do povlačenja kliničkih simptoma. Zavisno od kliničkih okolnosti kod svakog pacijenta individualno, terapija lekom Votubia se može ponovo započeti u dnevnoj dozi približno 50% nižoj od prethodno primenjivane doze.

Kod pacijenata koji zahtevaju primenu kortikosteroida u terapiji neinfektivnog pneumonitisa, profilaksa pneumonije koju izaziva *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) se može uzeti u obzir.

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može da poveća sklonost pacijenata za bakterijske, gljivične, virusne ili infekcije protozoama, uključujući infekcije oportunističkim patogenima (videti odeljak Neželjena dejstva). Lokalizovane i sistemske infekcije, uključujući pneumoniju, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije kao što su aspergiloza, kandidijaza ili pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP) i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitis B virusa, opisane su kod pacijenata koji su uzimali everolimus. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovodile su do sepse, insuficijencije pluća ili jetre), a povremeno i sa smrtnim ishodom.

Lekari i pacijenti treba da budu svesni povećanog rizika od infekcija u toku terapije lekom Votubia. Prethodno postojeća infekcija mora se adekvatno lečiti, i dovesti do potpunog izlečenja pre započinjanja terapije lekom

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Votubia. Tokom uzimanja leka Fotubia, budite na oprezu ako se jave simptomi ili znaci infekcije; ako je postavljena dijagnoza infekcije, odmah odredite adekvatnu terapiju i razmotrite privremeni ili potpuni prekid terapije lekom Fotubia.

Ako se postavi dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, terapija lekom Fotubia se mora odmah i potpuno obustaviti i pacijenta lečiti odgovarajućom terapijom za gljivičnu infekciju.

Kod pacijenata koji su primali everolimus prijavljeni su slučajevi pneumonije koju izaziva *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP može biti povezana sa istovremenom primenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Profilaksu PJP/PCP treba uzeti u obzir kada je potrebna istovremena primena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva.

Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti koje se manifestuju simptomima kao što su, između ostalih, anafilaksa, dispnea, napadi crvenila praćeni osećajem vrućine, bol u grudima ili angioedem (npr. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornih oštećenja) zapažene su kod pacijenata koji su primali everolimus (videti odeljak Kontraindikacije).

Istovremena primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Oralne ulceracije

Ulceracije u ustima, stomatitis i oralni mukozitis zapaženi su kod pacijenata koji su lećeni lekom Fotubia (videti odeljak Neželjena dejstva). U takvim slučajevima preporučuje se lokalna terapija, ali se moraju izbegavati sredstva za ispiranje usta koja sadrže alkohol ili vodonik peroksid, jer ona mogu da pogoršaju osnovno stanje. Lekovi za terapiju gljivičnih infekcija ne smeju se koristiti, osim ako nije dijagnostikovana gljivična infekcija (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Krvarenje

Prijavljeni su ozbiljni slučajevi krvarenja, neki sa smrtnim ishodom, kod pacijenata koji su lećeni everolimusom u sklopu onkološkog lećenja. Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi bubrežnog krvarenja tokom lećenja TSK.

Potreban je oprez kod pacijenata koji uzimaju lek Fotubia, naroćito kod istovremene upotrebe aktivnih supstanci za koje se zna da utiçu na funkciju trombocita ili mogu povećati rizik od krvarenja, kao i kod pacijenata sa poremećajima krvarenja u istoriji bolesti. Zdravstveni radnici i pacijenti moraju pažljivo da prate znake i simptome krvarenja u toku lećenja, naroćito ako za krvarenje postoje kombinovani faktori rizika.

Događaji bubrežne insuficijencije

Zabeleženii su slučajevi bubrežne insuficijencije (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju), neki i sa smrtnim ishodom, kod pacijenata lećenih lekom Fotubia (videti odeljak Neželjena dejstva). Mora se pratiti bubrežna funkcija pacijenata, posebno onih koji imaju dodatne faktore rizika koji bi mogli dodatno oštetiti bubrežnu funkciju.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Fotubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Fotubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Fotubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Laboratorijski testovi i praćenje

Bubrežna funkcija

Kod pacijenata lečenih lekom Votubia prijavljeno je, obično blago povećanje vrednosti kreatinina u serumu i proteinurija (videti odeljak Neželjena dejstva). Praćenje bubrežne funkcije, uključujući merenje azota iz uree u krvi (eng. *blood urea nitrogen*, BUN), proteina u urinu ili kreatinina u serumu, preporučuje se pre uvođenja terapije lekom Votubia i periodično posle toga.

Glukoza u krvi

Hiperglikemija je prijavljena kod pacijenata koji uzimaju lek Votubia (videti odeljak Neželjena dejstva). Preporučuje se praćenje glukoze u serumu natašte, pre započinjanja terapije lekom Votubia i periodično posle toga. Preporučuje se češće praćenje kada se lek Votubia istovremeno primenjuje sa drugim lekovima koji mogu izazvati hiperglikemiju. Ako je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glikemije pre nego što pacijent započne terapiju lekom Votubia.

Lipidi u krvi

Kod pacijenata koji uzimaju lek Votubia prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Takođe se preporučuje praćenje vrednosti holesterola i triglicerida u krvi pre započinjanja terapije lekom Votubia i periodično posle toga, kao i lečenje odgovarajućom terapijom.

Hematološki parametri

Smanjene vrednosti hemoglobina, limfocita, neutrofila i trombocita prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom Votubia (videti odeljak Neželjena dejstva). Pre uvođenja terapije lekom Votubia i periodično posle toga preporučuje se praćenje kompletne krvne slike.

Interakcije

Mora se izbegavati istovremeno davanje sa inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili grupom lekova koja deluje na efluksnu pumpu P-glikoproteina (PgP). Ako se ne može izbeći istovremena primena **umerenog** CYP3A4 i/ili PgP inhibitora ili induktora, može se zahtevati prilagođavanje doze leka Votubia (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Istovremena terapija **snažnim** CYP3A4 inhibitorima dovodi do dramatičnog povećanja koncentracija everolimusa u krvi (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Trenutno nema dovoljno podataka za davanje preporuka za doziranje u ovakvim situacijama. Prema tome, istovremena terapija lekom Votubia i **snažnim** inhibitorima se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri uzimanju leka Votubia u kombinaciji sa oralno primenjenim CYP3A4 supstratima sa malim terapijskim indeksom zbog mogućih interakcija između lekova. Ako se lek Votubia uzima sa oralno primenjenim CYP3A4 supstratima sa malim terapijskim indeksom (npr. pimozyd, terfenadin, astemizol, cisaprid, hinidin ili derivati ergot alkaloida), moraju se pratiti pacijenti kako bi se uočila neželjena dejstva opisana u informacijama o leku oralno primenjenih supstrata CYP3A4 (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Oštećenje funkcije jetre

Votubia se ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata:

- **≥18 godina starosti sa SEGA** i istovremenim teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh C*) (videti odeljke Doziranje i način primene i 5.2 u Sažetku karakteristika leka).
- **<18 godina starosti sa SEGA** i istovremenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh A, B i C*) (videti odeljke Doziranje i način primene i 5.2 u Sažetku karakteristika leka).

Vakcinacije

Upotreba živih vakcina mora se izbegavati tokom terapije lekom *Votubia* (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Za pedijatrijske pacijente kojima nije potrebno hitno lečenje, savetuje se da se završi preporučeni ciklus vakcinacija živim vakcinama pre početka terapije u skladu sa lokalnim smernicama za lečenje.

Komplikacije kod zarastanja rana

Otežano zarastanje rana je efekat klase derivata rapamicina, uključujući lek *Votubia*. Stoga, treba biti oprezan kada se lek *Votubia* koristi tokom perioperativnog perioda.

Laktoza, monohidrat

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom *Lapp* laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Everolimus je supstrat CYP3A4, kao i supstrat i umereni inhibitor PgP. Prema tome, resorpcija i potom eliminacija everolimusa može biti pod uticajem lekova koji deluju na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i mešani inhibitor CYP2D6.

Poznate i teorijski moguće interakcije sa izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP su navedene u Tabeli 2 u nastavku.

CYP3A4 i PgP inhibitori koji povećavaju koncentracije everolimusa

Supstance koje su inhibitori CYP3A4 ili PgP mogu da povećaju koncentracije everolimusa u krvi tako što smanjuju metabolizam ili efluks everolimusa iz intestinalnih ćelija.

CYP3A4 i PgP induktori koji smanjuju koncentracije everolimusa

Supstance koje su induktori CYP3A4 ili PgP mogu da smanje koncentracije everolimusa u krvi tako što povećavaju metabolizam ili efluks everolimusa iz intestinalnih ćelija.

Tabela 2 Uticaj drugih aktivnih supstanci na everolimus

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek *Votubia*[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek *Votubia*[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek *Votubia*[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Aktivne supstance prema interakciji	Interakcija-promena u PIK/C _{max} everolimusa Odnos geometrijskih sredina (zabeleženi raspon)	Preporuke za istovremenu primenu
Snažni CYP3A4/PgP inhibitori		
Ketokonazol	PIK ↑15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1 puta (raspon 2,6-7,0)	Ne preporučuje se istovremena terapija lekom Votubia i snažnim inhibitorima.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitivano. Očekuje se veliki porast koncentracije everolimusa.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Umereni CYP3A4/PgP inhibitori		
Eritromicin	PIK ↑4,4 puta (raspon 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 puta (raspon 0,9-3,5)	Budite oprezni ako se ne može izbeći istovremena primena sa umerenim inhibitorima CYP3A4 ili inhibitorima PgP.
Imatinib	PIK ↑3,7 puta C _{max} ↑2,2 puta	Ako je pacijentima potrebna istovremena primena umerenog CYP3A4 ili PgP inhibitora, dnevnu dozu treba smanjiti za približno 50%. Može biti potrebno dodatno smanjenje doze da bi se kontrolisale neželjene reakcije (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Koncentracije everolimusa u krvi pred narednu dozu treba procenjivati približno 2 nedelje posle dodavanja
Verapamil	PIK ↑3,5 puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 puta (raspon 1,3-3,8)	

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Ciklosporin, oralni	PIK ↑2,7 puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 puta (raspon 1,3-2,6)	umerenog CYP3A4 ili PgP inhibitora. Ako se prekine primena umerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period čišćenja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosečno vreme eliminacije za najčešće korišćene umerene inhibitore) pre povratka doze leka Votubia na dozu primenjivanu pre početka istovremene primene. Koncentraciju everolimusa u krvi pred narednu dozu treba proceniti otprilike 2 nedelje nakon bilo koje promene doze (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Flukonazol	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Sok od grejpfruta ili druga hrana koja utiče na CYP3A4/PgP	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost (dejstvo značajno varira).	Kombinacija se mora izbegavati.
Snažni i umereni CYP3A4 induktori		
Rifampicin	PIK ↓63% (raspon 0-80%) C _∞ ↓58% (raspon 10-70%)	Izbegavati istovremenu primenu sa snažnim CYP3A4 induktorima Pacijentima koji istovremeno primaju snažne CYP3A4 induktore može biti potrebno povećanje doze leka Votubia da bi se postigla ista izloženost kao kod pacijenata koji ne uzimaju snažne induktore. Doziranje se mora titrirati da se postignu koncentracije pred narednu dozu od 5 do 15 nanograma/mL. Ako su koncentracije ispod 5 nanograma/mL, dnevna doza može da se poveća za 2 mg svake dve nedelje, uz prethodnu proveru koncentracija pred narednu dozu i procene podnošljivosti leka pre povećanja doze. Ako se snažni induktor obustavi, potrebno je uzeti u obzir period čišćenja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vreme za značajno smanjenje indukcije enzima) pre povratka doze leka Votubia na dozu korišćenu pre uvođenja istovremene primene. Koncentracije everolimusa pred narednu dozu treba proceniti otprilike 2 nedelje nakon bilo koje promene
Deksametazon	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Antiepileptici (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Efavirenz, nevirapin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

		doze (videti odeljke Doziranje i način primene i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitivano. Očekuje se veliko smanjenje izloženosti.	Preparati koji sadrže kantaron ne smeju se koristiti tokom terapije everolimusom

Lekovi čija se koncentracija u plazmi može promeniti everolimusom

Na osnovu *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevne oralne doze od 10 mg verovatno ne utiču na inhibiciju Pgp, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i Pgp u crevu. Ispitivanje interakcije kod zdravih ispitanika pokazalo je da je istovremena primena oralne doze midazolama, osetljivog CYP3A supstrata, sa everolimusom dovela do povećanja C_{max} midazolama za 25% i povećanja $PIK_{(0-\infty)}$ midazolama za 30%. Dejstvo je verovatno posledica inhibicije CYP3A4 u crevu izazvano everolimusom. Dakle, everolimus može uticati na bioraspoloživost istovremeno oralno primenjenih supstrata CYP3A4. Međutim, ne očekuje se klinički značajna promena izloženosti sistemski primenjenih CYP3A4 supstrata (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Istovremena primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Vakcinacije

Imunološki odgovor na vakcinaciju može da bude promenjen, i zbog toga, tokom terapije lekom Votubia vakcinacija može da bude manje efikasna. Tokom terapije lekom Votubia mora se izbegavati primena živih vakcina. Primeri živih vakcina su: intranazalna vakcina protiv gripa, morbila, zauški, rubela, oralni polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), žuta groznica, varicela i TY21a vakcina protiv tifusa.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti visoko efikasne metode kontracepcije (npr. oralna, u obliku injekcije ili hormonska metoda kontrole rađanja u vidu implantata koji ne sadrže estrogen, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna apstinencija, metode barijere, intrauterini uložak (eng. *intrauterine device*, IUD), i/ili sterilizacija žene/muškarca) tokom lečenja everolimusom i do 8 nedelja nakon završetka terapije.

Pacijentima muškoga pola ne treba zabraniti da pokušaju postati očevi.

Trudnoća

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
 Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
 Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
 Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Nema dovoljno podataka o upotrebi everolimusa kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala efekte reproduktivne toksičnosti uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Everolimus se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se everolimus izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Međutim, kod pacova, everolimus i/ili njegovi metaboliti lako prolaze u majčino mleko (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka). Prema tome, žene koje uzimaju everolimus ne smeju da doje.

Fertilitet

Potencijal everolimusa da izazove neplodnost kod muškaraca i žena je nepoznat, međutim kod žena je zabeležena sekundarna amenoreja praćena poremećajem odnosa luteinizirajućeg hormona (LH)/folikulostimulirajućeg hormona (FSH) (videti takođe odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka za pretklinička zapažanja na reproduktivni sistem muškaraca i žena). Na osnovu pretkliničkih nalaza, fertilitet kod muškaraca i žena može da bude kompromitovan zbog terapije everolimusom (videti odeljak 5.3 u Sažetku karakteristika leka).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Pacijente treba posavetovati da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama, ako tokom terapije lekom Votubia oseće zamor.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Dve randomizovane, dvostruko-slepe, placebom kontrolisane osnovne studije faze III i jedna studija faze II doprinele su definisanju bezbednosnog profila leka Votubia.

- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Ovo je bilo randomizovano, dvostruko-slepo, kontrolisano ispitivanje faze III everolimusa (n=79) u odnosu na placebo (n=39) kod pacijenata ili sa TSK i renalnim angiomiolipomom (n=113) ili sa sporadičnom limfangioleiomiomatozom (LAM) i renalnim angiomiolipomom (n=5). Medijana trajanja slepog ispitivanja je bila 48,1 nedelja (raspon od 2 do 115) za pacijente koji su primali lek Votubia i 45,0 nedelja (raspon od 9 do 115) za pacijente koji su primali placebo. Nije zabeležena razlika između dve grupe u procentu pacijenata koji su prekinuli ispitivanje zbog pojave neželjenih reakcija na lek (2,5% everolimus u odnosu na 2,6% na placebo). Kumulativna izloženost leku Votubia (112 pacijenata koji su uzeli najmanje jednu dozu everolimusa) sve do medijane trajanja izloženosti od 172,9 nedelja (raspon od 2 do 249) bila je povezana sa stopom prekida zbog

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

pojave neželjenih reakcija od 7,1% (n=8/112).

- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Ovo je bilo randomizovano, dvostruko-slepo, kontrolisano ispitivanje faze III everolimusa (n=78) u odnosu na placebo (n=39) kod pacijenata sa TSK koji imaju SEGA, bez obzira na godine. Medijana trajanja slepog ispitivanja je bila 52,2 nedelje (raspon od 24 do 89) za pacijente koji su primali lek Votubia i 46,6 nedelja (raspon od 14 do 88) za pacijente koji su primali placebo. Nijedan pacijent nije odustao od ispitivanja zbog pojave neželjenih reakcija tokom slepog ispitivanja. Kumulativna izloženost leku Votubia (111 pacijenata koji su uzeli najmanje jednu dozu everolimusa) sve do medijane trajanja izloženosti od 204,9 nedelja (raspon od 8,1 do 253,7) bila je povezana sa stopom prekida zbog pojave neželjenih reakcija od 7,2% (n=8/111).
- **CRAD001C2485:** Ovo je bilo prospektivno, otvoreno ispitivanje u jednoj grupi, faze II everolimusa kod pacijenata sa SEGA (n=28). Medijana trajanja izloženosti bila je 67,8 meseci (raspon od 4,7 do 83,2). Nijedan pacijent nije odustao od ispitivanja zbog pojave neželjenih reakcija.

Najčešće neželjene reakcije (učestalost $\geq 1/10$ i za koje je ispitivač sumnjao da su povezane sa lečenjem) iz integrisanih bezbednosnih podataka su (prema opadajućoj učestalosti): stomatitis, amenoreja, infekcije gornjih respiratornih puteva, hiperholesterolemija, nazofaringitis, neredovna menstruacija, akne, sinuzitis, zapaljenje srednjeg uva i pneumonija.

Najčešće neželjene reakcije gradusa 3-4 (učestalost $\geq 1\%$) bile su stomatitis, amenoreja, pneumonija, neutropenija, pireksija, virusni gastroenteritis i celulitis. Gradus je u skladu sa CTCAE, verzija 3.0.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U Tabeli 3 je prikazana učestalost neželjenih reakcija zasnovana na integrisanim podacima o pacijentima koji su primali everolimus u tri TSK ispitivanja (uključujući i dvostruko slepu i otvorenu produženu fazu, gde je to bilo primenjivo). Neželjene reakcije navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Kategorije učestalosti su definisane po sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem redosledu ozbiljnosti.

Tabela 3 Neželjene reakcije prijavljene u TSK ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
<u>Veoma često</u>	Infekcija gornjih respiratornih puteva, nazofaringitis, sinuzitis, zapaljenje srednjeg uva, pneumonija ^a
<u>Često</u>	Infekcija mokraćnih puteva, faringitis, celulitis, streptokokni faringitis, virusni gastroenteritis, gingivitis, herpes zoster
<u>Povremeno</u>	Virusni bronhitis
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
<u>Često</u>	Neutropenija, anemija, leukopenija, limfopenija, trombocitopenija
Imunološki poremećaji	
<u>Povremeno</u>	Preosetljivost

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Hiperholesterolemija
Često	Hiperlipidemija, smanjen apetit, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Razdražljivost, uznemirenost
Povremeno	Nesanica
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja, disgeuzija
Vaskularni poremećaji	
Često	Hipertenzija, limfedem
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često	Kašalj, epistaksa
Povremeno	Pneumonitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Stomatitis ^b
Često	Dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, bol u ustima, flatulencija, konstipacija, gastritis
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Akne
Često	Osip ^c , akneiformni dermatitis, suva koža, svrab, alopecija
Povremeno	Angioedem
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Povremeno	Rabdomioliza
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	
Često	Proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	
Veoma često	Amenoreja ^d , neredovne menstruacije ^d
Često	Vaginalno krvarenje, menoreagija, ovarijalne ciste, kašnjenje menstruacije ^d
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Zamor, pireksija
Laboratorijska ispitivanja	
Često	Povišene vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi, povišene vrednosti luteinizirajućeg hormona (LH) u krvi, smanjenje telesne mase
Povremeno	Povišene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u krvi
^a	Uključuje pneumoniju koju izaziva <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> (PJP, PCP)
^b	Uključuje (veoma često) stomatitis, ulceracije u ustima, aftozni stomatitis i (povremeno) bolne gingive, glositis, ulceracije usana
^c	Uključuje (često) osip, eritematozni osip, eritem i (povremeno) makularni osip, makulo-papularni osip, generalizovani osip
^d	Učestalost zasnovana na broju žena uzrasta od 10 do 55 godina u integrisanim podacima

Opis izabranih neželjenih reakcija

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

U kliničkim ispitivanjima, everolimus je povezan sa ozbiljnim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući i smrtni ishod. Reaktivacija infekcije je očekivana reakcija tokom perioda imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanim prijavama, everolimus je povezan sa događajima bubrežne insuficijencije (uključujući i smrtni ishod), proteinurijom i povećanjem kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U kliničkim ispitivanjima, everolimus je bio povezan sa događajima hemoragije. U retkim slučajevima, uočeni su smrtni ishodi tokom onkološkog lečenja (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi bubrežne hemoragije u lečenju pacijenata sa TSK.

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanim prijavama, everolimus je bio povezan sa slučajevima pneumonije koju izaziva *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Dodatne značajne neželjene reakcije uočene tokom onkoloških kliničkih ispitivanja i postmarketinških spontanih prijavljivanja su bile srčana insuficijencija, plućna embolija, duboka venska tromboza, usporeno zarastanje rana i hiperglikemija.

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanim prijavama, angioedem je bio prijavljen sa i bez istovremene primene ACE inhibitora (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pedijatrijska populacija

U osnovnom ispitivanju faze II, 22 od 28 ispitivanih pacijenata sa SEGA bili su mlađi od 18 godina, a u osnovnom ispitivanju faze III, 101 od 117 ispitivanih pacijenata sa SEGA je bilo mlađe od 18 godina. U oba ispitivanja, učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija primećenih kod dece i adolescenata uglavnom je bila u skladu sa onima primećenim kod odraslih, izuzev infekcija koje su bile prijavljene sa većom učestalošću, naročito kod dece mlađe od 3 godine.

Starije osobe

U integrisanim onkološkim bezbednosnim podacima, 35% pacijenata lečenih everolimusom imalo je ≥ 65 godina. Broj onkoloških pacijenata sa neželjenim reakcijama zbog kojih je došlo do prekida primene everolimusa je bio viši kod pacijenata sa ≥ 65 godina (19% u odnosu na 13%). Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do prekida primene su bile pneumonitis (uključujući intersticijalnu bolest pluća), zamor, dispneju i stomatitis.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Prijavljeno iskustvo sa predoziranje kod ljudi je veoma ograničeno. Pojedinačne doze do 70 mg primenjivane su sa prihvatljivom akutnom podnošljivošću u odrasloj populaciji.

U slučajevima sumnje na predoziranje od ključnog je značaja proceniti vrednosti everolimusa u krvi. U svim slučajevima predoziranja treba započeti sa opštim potpornim merama. Ne smatra se da se everolimus može dijalizirati do nekog značajnog stepena (u toku 6 sati hemodijalize uklonjeno je manje od 10% leka).

Pedijatrijska populacija

Dozama leka višim od 10 mg/m²/dan bio je izložen ograničen broj pedijatrijskih pacijenata. U ovim slučajevima nisu prijavljeni nikakvi znaci akutne toksičnosti.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Butilhidroksitoluen (E321)
Magnezijum-stearat
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Krospovidon tip A
Manitol
Celuloza, mikrokristalna
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

2 godine

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)
Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)
Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)
Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Lek čuvati na temperaturi do 30° C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje leka je perforirani PA/Al/PVC-aluminijumski blister deljiv na pojedinačne doze sa po 10 disperzibilnih tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 perforirana PA/Al/PVC-aluminijumska blistera deljiva na pojedinačne doze i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za upotrebu i korišćenje

Upotreba oralnog šprica

Propisanu dozu leka Votubia, disperzibilne tablete staviti u špric za oralno doziranje od 10mL sa oznakama za doziranje u razmaku od 1 mL. Ukupna količina od 10 mg leka Votubia, disperzibilne tablete po špricu se ne sme prekoračiti. Ako je potrebna veća doza, mora se pripremiti dodatni špric. Disperzibilne tablete se ne smeju lomiti ni drobiti. Treba uvući približno 5 mL vode i 4 mL vazduha u špric. Napunjeni špric staviti u posudu (sa vrhom okrenutim nagore) 3 minuta, dok se Votubia, disperzibilne tablete ne suspenduju. Lagano okreteti špric 5 puta neposredno pre upotrebe. Nakon primene pripremljene suspenzije, izvući približno 5 mL vode i 4 mL vazduha u isti špric i lagano promućkati sadržaj kako bi se rastvorile preostale čestice. Potrebno je primeniti celokupni sadržaj iz šprica.

Upotreba male čaše

Propisanu dozu leka Votubia, disperzibilne tablete staviti u malu čašu (maksimalne veličine od 100 mL) koja sadrži približno 25 mL vode. Ukupna količina od 10 mg leka Votubia, disperzibilne tablete po čaši se ne sme prekoračiti. Ako je potrebna veća doza, mora se pripremiti dodatna čaša. Disperzibilne tablete se ne smeju lomiti ni drobiti. Sačekati 3 minuta da bi nastala suspenzija. Sadržaj treba lagano promešati kašikom i odmah primeniti. Nakon primene pripremljene suspenzije, potrebno je dodati 25 mL vode i promešati istom kašikom kako bi se rastvorile preostale čestice. Potrebno je primeniti celokupni sadržaj iz čaše.

Potpuno i ilustrovano Uputstvo za upotrebu se nalazi na kraju Uputstva za lek "Uputstvo za upotrebu".

Važna informacija za staratelje

Nije poznato u kojoj meri se everolimus resorbuje lokalnim izlaganjem. Zato se starateljima savetuje da izbegavaju kontakt sa suspenzijom leka. Ruke treba temeljno oprati pre i nakon pripreme suspenzije.

Odlaganje

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Broj rešenja: 515-01-03629-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (2mg)

Broj rešenja: 515-01-03630-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (3mg)

Broj rešenja: 515-01-03631-15-001 od 26.10.2016. za lek Votubia[®], disperzibilne tablete, 30 x (5mg)

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je ispravljeno u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.