

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

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

Podnosilac zahteva: PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD
(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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

1. IME LEKA

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

INN: everolimus

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Votubia, 2 mg, disperzibilna tableta:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 2 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 1,96 mg laktoza, monohidrata.

Votubia, 3 mg, disperzibilna tableta:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 3 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 2,94 mg laktoza, monohidrata.

Votubia, 5 mg, disperzibilna tableta:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna disperzibilna tableta sadrži 4,90 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzibilna tableta.

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

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

„D5“ sa jedne i oznakom „NVR“ sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Votubia je indikovano za lečenje pacijenata sa subependimnim 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.

4.2. 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 4.5).

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). 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).

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

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

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 4.4).

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.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

	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.
	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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen 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 4.4 i 4.5) ili posle bilo koje promene stanja jetre (*Child-Pugh*) (videti: "Oštećenje funkcije jetre" u nastavku i odeljak 5.2). 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). 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).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti uzrasta < 18 godina:

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

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)

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

- 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).

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).

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).

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 6.6.

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).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge derivate rapamicina, ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

4.4. 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 4.8). 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 jave 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 4.8). 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 Votubia. Tokom uzimanja leka Votubia, 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 Votubia.

Ako se postavi dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, terapija lekom Votubia se mora odmah i

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

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 4.3).

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 4.5).

Oralne ulceracije

Ulceracije u ustima, stomatitis i oralni mukozitis zapaženi su kod pacijenata koji su lečeni lekom Votubia (videti odeljak 4.8). 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 4.5).

Krvarenje

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

Potreban je oprez kod pacijenata koji uzimaju lek Votubia, naročito kod istovremene upotrebe aktivnih supstanci za koje se zna da utiču 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 lečenja, naročito ako za krvarenje postoje kombinovani faktori rizika.

Događaji bubrežne insuficijencije

Zabeleženi su slučajevi bubrežne insuficijencije (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju), neki i sa smrtnim ishodom, kod pacijenata lečenih lekom Votubia (videti odeljak 4.8). Mora se pratiti bubrežna funkcija pacijenata, posebno onih koji imaju dodatne faktore rizika koji bi mogli dodatno oštetiti bubrežnu funkciju.

Laboratorijski testovi i praćenje

Bubrežna funkcija

Kod pacijenata lečenih lekom Votubia prijavljeno je, obično blago povećanje vrednosti kreatinina u serumu i proteinurija (videti odeljak 4.8). 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.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Glukoza u krvi

Hiperglikemija je prijavljena kod pacijenata koji uzimaju lek Votubia (videti odeljak 4.8). 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 4.8). 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 efleksnu 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 4.5).

Istovremena terapija **snažnim** CYP3A4 inhibitorima dovodi do dramatičnog povećanja koncentracija everolimusu u krvi (videti odeljak 4.5). 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. pimozid, 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 4.5).

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 4.2 i 5.2).
- **<18 godina starosti sa SEGA** i istovremenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh A, B i C*) (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Vakcinacije

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Upotreba živih vakcina mora se izbegavati tokom terapije lekom Votubia (videti odeljak 4.5). 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.

4.5. Interakcija 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

Aktivne supstance prema interakciji	Interakcija-promena u PIK/ C_{max} everolimusa Odnos geometrijskih sredina (zabeleženi raspon)	Preporuke za istovremenu primenu
Snažni CYP3A4/PgP inhibitori		

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

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 4.2 i 4.4). Koncentracije everolimusa u krvi pred narednu dozu treba procenjivati približno 2 nedelje posle dodavanja 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 4.2 i 4.4)
Verapamil	PIK ↑3,5 puta (raspon 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 puta (raspon 1,3-3,8)	
Ciklosporin, oralni	PIK ↑2,7 puta (raspon 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 puta (raspon 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitivano. Očekuje se povećana 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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

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_{max} ↓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.
Deksametazon	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	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 doze (videti odeljke 4.2 i 4.4)
Antiepileptici (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Efavirenz, nevirapin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitivano. Očekuje se veliko smanjenje izloženosti.	Preparati koji sadrže kantarion 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 4.4).

Istovremena primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

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, varičela i TY21a vakcina protiv tifusa.

4.6. 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

Nema dovoljno podataka o upotrebi everolimusa kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala efekte reproduktivne toksičnosti uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (videti odeljak 5.3). 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). 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 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).

4.7. 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 osećaju zamor.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Dve randomizovane, dvostruko-slepe, placebo 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 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.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Tabela 3 Neželjene reakcije prijavljene u TSK ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
Veoma često	Infekcija gornjih respiratornih puteva, nazofaringitis, sinuzitis, zapaljenje srednjeg uva, pneumonija ^a
Često	Infekcija mokraćnih puteva, faringitis, celulitis, streptokokni faringitis, virusni gastroenteritis, gingivitis, herpes zoster
Povremeno	Virusni bronhitis
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Često	Neutropenija, anemija, leukopenija, limfopenija, trombocitopenija
Imunološki poremećaji	
Povremeno	Preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Hiperholesterolemija
Često	Hiperlipidemija, smanjen apetit, hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, hiperglikemija
Psijatrijski poremećaji	
Često	Razdražljivost, uznemirenost
Povremeno	Nesаница
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, menoragija, ovarijalne ciste, kašnjenje menstruacije ^d
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Zamor, pireksija

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

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

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 spontanijama, everolimus je povezan sa događajima bubrežne insuficijencije (uključujući i smrtni ishod), proteinurijom i povećanjem kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, everolimus je bio povezan sa događajima hemoragije. U retkim slučajevima, uočeni su smrtni ishodi tokom onkološkog lečenja (videti odeljak 4.4). Nisu prijavljeni ozbiljni slučajevi bubrežne hemoragije u lečenju pacijenata sa TSK.

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanijama, everolimus je bio povezan sa slučajevima pneumonije koju izaziva *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP, PCP), ponekad sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

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

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškim spontanijama, angioedem je bio prijavljen sa i bez istovremene primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.4).

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

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

≥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, dispneu 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
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

4.9. Preoziranje

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

U slučajevima sumnje na preoziranje od ključnog je značaja proceniti vrednosti everolimusa u krvi. U svim slučajevima preoziranja 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, ostali antineoplastici, inhibitori protein kinaze

ATC kod: L01XE10

Mehanizam dejstva

Everolimus je selektivni inhibitor mTOR (eng. *mammalian target of rapamycin* - rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara). mTOR je ključna serintreonin kinaza, za čiju se aktivnost zna da je ushodno regulisana kod brojnih karcinoma kod ljudi. Everolimus se vezuje za intracelularni protein FKBP-12, formirajući kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleks-1 (mTORC1). Inhibicija signalnog puta mTORC1 interferira sa translacijom i

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

sintezom proteina tako što smanjuje aktivnost S6 ribozomne protein kinaze (S6K1) i utiče na protein koji vezuje eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1) koji reguliše proteine uključene u ćelijski ciklus, angiogenezu i glikolizu. Everolimus može smanjiti nivo vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF). Kod pacijenata sa TSK, lečenje everolimusom povećava nivo VEGF-A, a snižava nivo VEGF-D. Everolimus je snažni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih ćelija, endotelijalnih ćelija, fibroblasta i glatkih mišićnih ćelija povezanih za krvne sudove i pokazano je da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima *in vitro* i *in vivo*.

Dva primarna regulatora mTORC1 signalizacije su tuberozno sklerozni kompleksi 1 i 2 (TSK1, TSK2) koji deluju kao onkogeni supresori. Gubitak bilo TSK1, bilo TSK2, dovodi do povišenog nivoa rheb-GTP, GTP-aze koja pripada ras porodici proteina i ostvaruje međudelovanje sa mTORC1 kompleksom dovodeći do njegove aktivacije. Aktivacija mTORC1 dovodi do aktivacije silaznog kaskadnog puta kinaze, uključujući i aktivaciju S6 kinaza. U sklopu sindroma tuberozno skleroznog kompleksa, inaktivacijska mutacija bilo gena TSK1, bilo gena TSK2, dovodi do stvaranja hamartoma na brojnim mestima u organizmu. TSK1 mutacije čine 20–25% svih utvrđenih mutacija, a ostatak čine TSK2 mutacije.

U modelu TSK u kojem su korišćeni neuroni miša na kojima je tokom razvoja moždane kore u većini slučajeva izvedena ablacija TSK1, everolimus je doveo do produženja medijane preživljavanja sa 33 na preko 100 dana, a uz to je došlo i do značajnog poboljšanja ponašanja, fenotipa i telesne mase. Došlo je do prodiranja everolimusa u mozak, pri čemu kod višestruke primene s vremenom dolazi do njegove akumulacije i efikasnog smanjenja vrednosti fosfo-S6, markera mTORC1 nižeg hijerarhijskog nivoa. Lečenje je umanjilo stepen nepravilnosti neurofilamenata, mijelinizacije i uvećanja ćelija, iako su displastična obeležja neurona i dalje postojala, a postignute promene gustine i dužine kičmenih dendrita bile su umerene. Znatno, stalno poboljšanje u fenotipu ostvareno je kod miševa koji su lečeni everolimusom svega 23 dana (7–30 dana nakon okota) sa medijanom preživljavanja od 78 dana. U sažetku, everolimus se u ovome neuronskom modelu TSK-a pokazao visokoefikasnom terapijom čija se korist po svemu sudeći može pripisati uticaju na mTORC1 i Akt signalizaciju, a time posledično i na veličinu ćelija i mijelinizaciju. Iako je potreban oprez, rezultati upućuju na mogućnost da everolimus ima korist u lečenju TSK bolesti mozga, uključujući i infantilne spazme.

Klinička efikasnost i bezbednost

Ispitivanje faze III kod pacijenata obolelih od SEGA

EXIST-1 (ispitivanje CRAD001M2301), randomizovano, dvostruko-slepo, multicentrično ispitivanje faze III u kojem je ispitivan lek Votubia u poređenju sa placebom, sprovedeno je kod pacijenata obolelih od SEGA, bez obzira na uzrast. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 2:1 za primanje ili leka Votubia ili odgovarajućeg placeba. Za uključivanje je bilo potrebno postojanje barem jedne SEGA lezije od $\geq 1,0$ cm u najdužem prečniku zabeležene MR-om (na osnovu lokalne radiološke procene). Uz navedeno, za uključivanje je bio potreban i uzastopni radiološki dokaz rasta SEGA, postojanje nove SEGA lezije od ≥ 1 cm u najdužem prečniku ili novi ili pogoršanje postojećeg hidrocefalusa.

Primarni parametar efikasnosti je bila stopa odgovora SEGA zasnovana prema nezavisnom centralnom radiološkom pregledu. Analiza je bila stratifikovana prema primeni antiepileptika koji indukuju enzime (eng. *enzyme-inducing antiepileptic drugs*, EIAED) pri randomizaciji (da/ne).

Glavni sekundarni parametri su uključivali, prema redu važnosti, apsolutnu promenu u učestalosti ukupnih epileptičkih napada po 24-satnom EEG-u od početnih vrednosti do 24. nedelje, vreme do progresije SEGA i stopu odgovora kožnih lezija.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Ukupno je 117 pacijenata bilo randomizovano, 78 je primalo lek Votubia i 39 je primalo placebo. Dve terapijske grupe su bile uglavnom dobro uravnotežene u pogledu demografije i početne karakteristike bolesti i prethodne terapije SEGA u istoriji bolesti. U ukupnoj populaciji, 57,3% pacijenata je bilo muškog pola, a 93,2% su bili bele rase. Medijana uzrasta u ukupnoj populaciji je bila 9,5 godina (raspon uzrasta za grupu koja je primala lek Votubia: od 1,0 do 23,9; raspon uzrasta za placebo grupu: od 0,8 do 26,6); 69,2% pacijenata je bilo uzrasta od 3 do <18 godina, a 17,1% je imalo <3 godine pri uključenju.

Od uključenih pacijenata, 79,5% je imalo bilateralne SEGA, 42,7% je imalo ≥ 2 ciljane SEGA lezije, 25,6% je imalo zastoj u rastu, kod 9,4% je bilo dokaza postojanja duboke parenhimalne invazije, kod 6,8% je bilo radiografskih dokaza postojanja hidrocefalusa, a 6,8% je prethodno imalo operaciju povezanu sa lečenjem SEGA. 94,0% je imalo kožne lezije pri određivanju početnih vrednosti, a 37,6% je imalo ciljane angiomiolipome bubrega (barem jedan angiomiolipom od ≥ 1 cm u najdužem prečniku).

Medijana trajanja slepog ispitivanog lečenja je bila 9,6 meseci (raspon: od 5,5 do 18,1) za pacijente koji su primali lek Votubia, a 8,3 meseca (raspon: od 3,2 do 18,3) za pacijente koji su primali placebo.

Rezultati su pokazali da je lek Votubia superioran u odnosu na placebo kada je reč o primarnom parametru najboljeg ukupnog odgovora SEGA ($p < 0,0001$). Stope odgovora su bile 34,6% (95% CI: 24,2, 46,2) za grupu koja je primala lek Votubia, u poređenju sa 0% (95% CI: 0,0, 9,0) za grupu koja je primala placebo (Tabela 4). Dodatno, kod svih 8 pacijenata u grupi koja je primala lek Votubia koji su imali radiografski dokaz prisutnosti hidrocefalusa pri određivanju početnih vrednosti došlo je do smanjenja u volumenu moždanih komora.

Pacijenti koji su u početku primali placebo smeli su da pređu na everolimus u vreme progresije SEGA i nakon potvrde da je lečenje everolimusom superiornije u odnosu na lečenje placebo. Svi pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu everolimusa bili su praćeni do prekida uzimanja leka ili završetka ispitivanja. U vreme završne analize, medijana trajanja izloženosti kod svih ovih pacijenata je bila 204,9 nedelja (raspon: od 8,1 do 253,7). Najbolja ukupna stopa odgovora SEGA se povećala na 57,7% (95% CI: 47,9, 67,0) u završnoj analizi.

Nijednom pacijentu nije bila potrebna hirurška intervencija zbog SEGA tokom celokupnog trajanja ovog ispitivanja.

Tabela 4 EXIST-1 – odgovor SEGA

	Primarna analiza ³			Završna analiza ⁴
	Votubia N=78	Placebo N=39	p-vrednost	Votubia N=111
Stopa odgovora SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% CI	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Najbolji ukupni odgovor SEGA - (%)				

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Odgovor	34,6	0	57,7
Stabilna bolest	62,8	92,3	39,6
Progresija	0	7,7	0
Ne može se proceniti	2,6	0	2,7

¹ prema nezavisnom centralnom radiološkom pregledu

² odgovori SEGA su potvrđeni ponovljenim snimanjem. Odgovor je bio definisan kao: smanjenje od $\geq 50\%$ u ukupnom volumenu SEGA u odnosu na početne vrednosti, plus izostanak jasnog pogoršanja neciljanih lezija SEGA, plus odsutnost nove SEGA ≥ 1 cm u najdužem prečniku, plus izostanak pojave novog ili pogoršanja postojećeg hidrocefalusa.

³ Primarna analiza za dvostruko slepi period

⁴ Završna analiza uključuje pacijente koji su prešli iz placebo grupe; medijana trajanja izloženosti everolimusu je bila 204,9 nedelja

Dosledna dejstva lečenja su primećena u svim procenjenim podgrupama (tj. sa ili bez antiepileptičkih lekova koji indukuju enzime, pol i uzrast) u primarnoj analizi.

Tokom dvostruko slepog perioda, smanjenje volumena SEGA je zabeleženo u prvih 12 nedelja lečenja lekom Votubia: 29,7% (22/74) pacijenata je imalo smanjenja volumena $\geq 50\%$, a 73,0% (54/74) pacijenata je imalo smanjenja volumena $\geq 30\%$. Smanjenja volumena su se održavala u 24. nedelji, 41,9% (31/74) pacijenata je imalo smanjenja $\geq 50\%$, a 78,4% (58/74) pacijenata je imalo smanjenja volumena SEGA $\geq 30\%$.

U populaciji koja je u ispitivanju primala everolimus (N=111), uključujući pacijente koji su prešli iz placebo grupe, odgovor tumora, koji je počeo već nakon 12 nedelja, na everolimusu, održao se u kasnijim vremenskim tačkama. Odnos pacijenata koji su postigli najmanje 50% smanjenje volumena SEGA bio je 45,9% (45/98), odnosno 62,1% (41/66) 96 nedelja, odnosno 192 nedelje nakon početka terapije everolimusom. Slično tome, odnos pacijenata koji su postigli smanjenja volumena SEGA od najmanje 30% bio je 71,4% (70/98), odnosno 77,3% (51/66) 96 nedelja, odnosno 192 nedelja nakon početka terapije everolimusom.

Analiza prvog glavnog sekundarnog parametra, promene u učestalosti epileptičkih napada, nije dala definitivne rezultate; stoga, uprkos uočenim pozitivnim rezultatima za dva naredna sekundarna parametra (vreme do progresije SEGA i stopa odgovora kožnih lezija), nije bilo moguće te rezultate proglasiti statistički značajnim.

Medijana vremena do progresije SEGA na osnovu centralnog radiološkog pregleda nije bila postignuta ni u jednoj terapijskoj grupi. Progresije su uočene samo u grupi koja je primala placebo (15,4%; $p=0,0002$). Procenjene stope bez progresije nakon 6 meseci su bile 100% za grupu koja je primala lek Votubia, a 85,7% za grupu koja je primala placebo. Dugotrajno praćenje pacijenata kojima je randomizacijom dodeljen everolimus i pacijenata kojima je randomizacijom dodeljen placebo koji su nakon toga prešli na everolimus pokazalo je dugotrajne odgovore.

U vreme primarne analize, lek Votubia je pokazao klinički značajna poboljšanja u odgovoru kožnih lezija ($p=0,0004$), sa stopama odgovora od 41,7% (95% CI: 30,2, 53,9) za grupu koja je primala lek Votubia i 10,5% (95% CI: 2,9, 24,8) za grupu koja je primala placebo. Kod završne analize, stopa odgovora lezija na koži se povećala na 58,1% (95% CI: 48,1, 67,7).

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Ispitivanje faze II kod pacijenata obolelih od SEGA

U cilju procene bezbednosti i efikasnosti leka Votubia kod pacijenata sa SEGA, sprovedeno je prospektivno, otvoreno ispitivanje faze II u jednoj grupi (ispitivanje CRAD001C2485). Bilo je potrebno da postoji radiološki dokaz uzastopnog rasta SEGA za uključivanje u ispitivanje.

Promena volumena SEGA postignuta tokom prvih 6 meseci lečenja, prema nezavisnom centralnom radiološkom pregledu, je bila primarni parametar efikasnosti. Nakon početne terapijske faze, pacijenti su se mogli uključiti u nastavak ispitivanja, u toku kojeg je volumen SEGA procenjivan svakih 6 meseci.

Lek Votubia je primalo ukupno 28 pacijenata; medijana uzrasta je bila 11 godina (raspon od 3 do 34), od kojih je 61% bilo muškoga pola, a 86% bele rase. Trinaest pacijenata (46%) imalo je sekundarnu, veličinom manju SEGA, koja je kod 12 pacijenata bila smeštena u kontralateralnoj moždanoj komori.

Nakon 6 meseci terapije volumen primarne SEGA bio je manji od početnog ($p < 0,001$ [videti Tabelu 5]). Ni kod jednog pacijenta nisu se razvile nove lezije, niti je došlo do pogoršanja postojećeg hidrocefalusa ili porasta intrakranijalnoga pritiska, pa nije bila potrebna hirurška resekcija tumora niti uvođenje druge terapije za SEGA.

Tabela 5 Promena primarne zapremine SEGA tokom vremena
Nezavisni centralni pregled

Zapremina SEGA (cm ³)	Početno n=28	6. mesec n=27	12. mesec n= 26	24. mesec n=24	36. mesec n=23	48. mesec n=24	60. mesec n=23
Primarna zapremina tumora							
Srednja vrednost	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(Standardno odstupanje)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Medijana	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Raspon	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
Smanjenje u odnosu na početnu vrednost							
Srednja vrednost		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(Standardno odstupanje)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Medijana		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Raspon		0,06-6,25	0,02-6,05	-0,55-9,60	0,15-7,71	0,00-10,96	-0,74-9,84
Smanjenje u procentima u odnosu na početnu vrednost, n (%)							
≥ 50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

≥ 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)
Bez promene	0	0	0	0	1 (4,2)	0
Porast	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

Snaga i konzistentnost primarne analize bili su podržani sledećim:

- promenom u primarnoj zapremini SEGA prema proceni lokalnog istraživača ($p < 0,001$); kod 75,0% pacijenata došlo je do smanjenja volumena tumora $\geq 30\%$, a kod 39,3% pacijenata do smanjenja volumena tumora $\geq 50\%$
- promenom u ukupnoj zapremini SEGA prema nezavisnom centralnom pregledu ($p < 0,001$) ili prema proceni lokalnog istraživača ($p < 0,001$).

Jedan je pacijent ispunio unapred određene specifične kriterijume uspešnosti lečenja (smanjenje zapremine SEGA za $> 75\%$), pa je privremeno prekinuto lečenje u okviru ispitivanja; međutim, kako je u naredna 4,5 meseca ponovno uočen rast tumora, lečenje je nastavljeno.

Dugotrajno praćenje do medijane trajanja od 67,8 meseci (raspon: od 4,7 do 83,2) je pokazalo održavanje efikasnosti.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odobrila izostavljanje obaveze podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom Votubia u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa angiomiolipomom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, maksimalne koncentracije everolimusa (C_{max}) dostižu se u medijana vremenu od jednog sata posle davanja 5 i 10 mg everolimusa jednom dnevno u uslovima natašte ili uz lagani obrok bez sadržaja masti. C_{max} je proporcionalna dozama između 5 mg i 10 mg. Everolimus je supstrat i umereni inhibitor PgP.

Dejstvo hrane

Kod zdravih ispitanika, obroci bogati mastima smanjivali su sistemsku izloženost tabletama leka Votubia 10 mg (mereno prema PIK-u) za 22% , a maksimalne koncentracije u krvi C_{max} za 54%. Lagani obrok sa niskim sadržajem masti smanjivao je PIK za 32%, a C_{max} za 42%.

Kod zdravih ispitanika koji su uzimali pojedinačnu dozu od 9 mg (3 x 3 mg) leka Votubia, dispezibilne tablete, u obliku suspenzije, obroci sa visokim sadržajem masti smanjili su PIK za 11,7%, a maksimalnu koncentraciju u krvi C_{max} za 59,8%. Obroci sa niskim sadržajem masti smanjili su PIK za 29,5%, a C_{max} za 50,2%.

Međutim, 24 sata nakon primene bilo kog farmaceutskog oblika, hrana nije imala vidljiv uticaj na profil koncentracija u funkciji vremena u fazi nakon resorpcije 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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

Relativna bioraspoloživost/bioekvivalencija

U ispitivanju relativne bioraspoloživosti, $PIK_{0-\infty}$ tableta everolimusa 5 x 1 mg primenjenih kao suspenzija u vodi bio je ekvivalentan onome kod tableta everolimusa 5 x 1 mg primenjenih kao nepromenjene tablete, a C_{max} tableta everolimusa 5 x 1 mg u suspenziji bio je 72% onoga kod nepromenjenih tableta everolimusa 5 x 1 mg.

U ispitivanju bioekvivalencije, $PIK_{0-\infty}$ disperzibilnih tableta od 5 mg primenjenih kao suspenzija u vodi bio je ekvivalentan nepromenjenim tabletama everolimusa 5 x 1 mg, a C_{max} disperzibilnih tableta od 5 mg primenjenih kao suspenzija bio je 64% onoga za nepromenjene tablete everolimusa 5 x 1 mg.

Distribucija

Odnos everolimusa u krvi i plazmi, koji zavisi od koncentracije, za raspon od 5 nanograma/mL do 5000 nanograma/mL, iznosi od 17% do 73%. Približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi ograničeno je na plazmu pacijenata obolelih od karcinoma koji primaju 10 mg/dnevno leka Votubia. Vezivanje za proteine plazme je otprilike 74% i kod zdravih ispitanika, i kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, volumen distribucije (V_d) iznosi 191 L za prividni centralni prostor i 517 L za prividni periferni prostor.

Preklinička ispitivanja na pacovima ukazuju:

- na brzu resorpciju everolimusa u mozgu, nakon čega sledi spori efluks
- da radioaktivni metaboliti $[3H]$ everolimusa ne prelaze značajno krvno-moždanu barijeru
- na prodiranje everolimusa u mozak u zavisnosti od doze, što je u skladu sa pretpostavkom o zasićenju efluks pumpe prisutne u endotelnim ćelijama moždanih kapilara
- da istovremena primena PgP inhibitora ciklosporina pojačava izloženost everolimusu u moždanoj kori, što se podudara sa inhibicijom PgP-a na krvno-moždanoj barijeri.

Nema kliničkih podataka o distribuciji everolimusa u mozgu kod ljudi. Preklinička ispitivanja na pacovima su pokazala distribuciju u mozgu nakon primene i intravenskim i oralnim putem.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP. Nakon oralne upotrebe, everolimus je glavna cirkulišuća komponenta u krvi kod ljudi. Šest glavnih metabolita everolimusa otkriveni su u krvi kod ljudi, uključujući i tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička proizvoda sa otvorenim prstenom i fosfatidilholinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti su takođe identifikovani kod životinjskih vrsta koje su korišćene u studijama toksičnosti, i pokazali su približno 100 puta manju aktivnost nego sam everolimus. Stoga se smatra da everolimus ispoljava najveći deo ukupne farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

Srednja vrednost CL/F everolimusa posle dnevne doze od 10 mg kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima iznosila je 24,5 L/h. Srednja vrednost poluvremena eliminacije everolimusa je približno 30 h.

Nisu sprovedene specifične studije izlučivanja kod pacijenata sa karcinomom; ipak, dostupni su podaci iz studija sprovedenih na pacijentima sa transplantacijama. Nakon primene pojedinačne doze radioaktivno obeleženog

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

everolimusa zajedno sa ciklosporinom, 80% radioaktivnosti je otkriveno u fecesu, a 5% je izlučeno urinom. Nepromenjena supstanca nije otkrivena ni u urinu, ni u fecesu.

Farmakokinetika u stanju ravnoteže

Nakon primene everolimusa kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, $PIK_{0-\tau}$ u stanju ravnoteže je bila proporcionalna dozi za raspon doza od 5 mg do 10 mg jednom dnevno. Stanje ravnoteže je postignuto u toku dve nedelje. C_{max} je proporcionalna dozi između 5 mg i 10 mg. t_{max} nastaje između 1 i 2 sata posle primene. U stanju ravnoteže postojala je značajna korelacija između $PIK_{0-\tau}$ i koncentracije u krvi pred narednu dozu neposredno pre primene.

Specijalne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost, podnošljivost i farmakokinetika leka Votubia su procenjivane u dva ispitivanja sa jednom dozom tableta Votubia sprovedena na 8, odnosno 21 odraslom ispitaniku sa oštećenom funkcijom jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosečni PIK everolimusa kod 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh B*) bio je dvostruko veći od PIK-a uočenog kod 8 ispitanika sa normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju sprovedenom kod 21 ispitanika sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima bez oštećenja jetre, utvrđeno je povećanje izloženosti (tj. $PIK_{0-\infty}$) od 1,6-puta kod ispitanika sa blagim (*Child-Pugh A*), 3,3-puta kod ispitanika sa umerenim (*Child-Pugh B*) i 3,6-puta kod ispitanika sa teškim (*Child-Pugh C*) oštećenjem funkcije jetre.

Simulacije farmakokinetike višestrukih doza podržavaju preporuke za doziranje kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre na osnovu njihovog *Child-Pugh* statusa.

Na osnovu rezultata ova dva ispitivanja, prilagođavanje doze se preporučuje za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod 170 pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, nije otkriven značajan uticaj klirensa kreatinina (25-178 mL/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje funkcije bubrega posle transplantacije (opseg klirensa kreatinina 11-107 mL/min) nije uticalo na farmakokinetiku everolimusa kod pacijenata sa transplantacijom.

Pedijatrijska populacija

Kod pacijenata obolelih od SEGA, C_{min} everolimusa je bio otprilike proporcionalan dozi u rasponu doze od 1,35 mg/m² do 14,4 mg/m².

Kod pacijenata obolelih od SEGA, geometrijske srednje vrednosti C_{min} određene na dozu u mg/m² kod pacijenata uzrasta <10 godina, odnosno 10-18 godina, bile su niže za 54%, odnosno 40% od vrednosti uočenih kod odraslih osoba (uzrasta >18 godina), što upućuje na to da je klirens everolimusa veći kod mlađih

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

pacijenata. Ograničeni podaci kod pacijenata uzrasta < 3 godine (n=13) ukazuju da je klirens normalizovan u odnosu na telesnu površinu oko dva puta veći kod pacijenata sa manjom telesnom površinom (telesna površina od 0,556 m²) nego kod odraslih. Zbog toga se pretpostavlja da se ravnotežna koncentracija može postići ranije kod pacijenata uzrasta < 3 godine (videti odeljak 4.2 za preporuke za doziranje).

Farmakokinetika everolimusa nije ispitivana kod pacijenata mlađih od 1 godine. Međutim, prijavljeno je da je CYP3A4 aktivnost smanjena pri rođenju i da raste tokom prve godine života, što može uticati na klirens u toj populaciji pacijenata.

Analiza populacijske farmakokinetike koja uključuje 111 pacijenata u rasponu od 1,0 do 27,4 godine (uključujući 18 pacijenata od 1 godine do manje od 3 godine sa telesnom površinom od 0,42 m² do 0,74 m²) pokazala je da je klirens normalizovan u odnosu na telesnu površinu obično viši kod mlađih pacijenata. Simulacije modela populacijske farmakokinetike pokazale su da bi početna doza od 7 mg/m² bila neophodna za postizanje C_{min} u okviru opsega od 5 do 15 nanograma/mL kod pacijenata mlađih od 3 godine. Zbog toga se viša početna doza od 7 mg/m² preporučuje za pacijente od 1 godine do mlađe od 3 godine (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti

U populacionoj farmakokinetičkoj proceni kod pacijenata sa karcinomom, nije utvrđen značajan uticaj starosti (27-85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etničko poreklo

Oralni klirens (CL/F) je sličan kod Japanaca i belaca obolelih od karcinoma sa sličnim funkcijama jetre. Na osnovu analize populacione farmakokinetike, oralni klirens (CL/F) je u proseku za 20% veći kod pacijenata crne rase sa transplantacijom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil everolimusa je procenjivan kod miševa, pacova, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Glavni ciljni organi bili su muški i ženski reproduktivni sistemi (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimusu i atrofija materice) na nekoliko životinjskih vrsta; pluća (povećanje alveolarnih makrofaga) kod pacova i miševa; pankreas (degranulacija i vakuolacija egzokrinih ćelija kod majmuna i patuljastih svinja, kao i degeneracija ćelija ostrvaca kod majmuna) i oči (anteriorna lentikularna zamućenja šavne linije) samo kod pacova. Manje promene na bubrezima zabeležene su kod pacova (pogoršanje lipofuscina u tubularnom epitelijumu povezano sa starenjem, povećanje hidronefroze) i miševa (pogoršanje postojećih lezija). Ništa nije ukazivalo na bubrežnu toksičnost kod majmuna ni patuljastih svinja.

Pokazalo se da everolimus spontano pogoršava već postojeće bolesti (hronični miokarditis kod pacova, infekcije koksaki virusom u plazmi i srcu majmuna, kohcidijalnu infestaciju gastrointestinalnog trakta kod patuljastih svinja, lezije kože kod miševa i majmuna). Ovi nalazi su obično bili zapaženi kod nivoa sistemske izloženosti koja je u rasponu terapijskih, ili veća od njih, sa izuzetkom nalaza kod pacova, koji su nastali pri izlaganjima nižim od terapijskih zbog visoke distribucije u tkivima.

U studiji fertiliteta mužjaka pacova, na testikularnu morfologiju su imale uticaj doze od 0,5 mg/kg i iznad, dok su pokretljivost sperme, broj spermatozoida i vrednosti testosterona u plazmi bili smanjeni pri dozi od 5 mg/kg, što je u rasponu terapijske izloženosti, i koja je dovela do smanjenja plodnosti kod mužjaka. Postojali su dokazi

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

o reverzibilnosti ovog dejstva.

U ispitivanjima reprodukcije sprovedenim na životinjama nije bilo uticaja na plodnost ženki. Međutim, oralne doze everolimusa kod ženki pacova pri dozi od $\geq 0,1$ mg/kg (otprilike 4% PIK_{0-24h} kod pacijenata koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) dovele su do povećanja gubitka ploda pre implantacije.

Everolimus je prolazio kroz placentu i bio toksičan za fetus. Kod pacova, everolimus je dovodio do embrio/fetotoksičnosti pri sistemske izloženosti ispod terapijskog nivoa. Ovo se manifestovalo kao mortalitet i smanjena telesna masa fetusa. Učestalost skeletnih varijacija i malformacija (npr. rascep sternuma) povećana je pri dozama od 0,3 i 0,9 mg/kg. Kod kunića, embriotoksičnost je dokazana u povećanju kasne resorpcije.

U ispitivanjima toksičnosti sprovedenim na mladunčadima pacova, sistemska toksičnost očitovala se usporenim porastom telesne mase, smanjenjem unosa hrane i odloženim postizanjem nekih razvojnih obeležja, uz potpun ili delimičan oporavak nakon obustavljanja terapije. Uz mogući izuzetak promena na sočivu, specifično uočeni kod pacova (čija su mladunčad izgleda bila podložnija ovoj promeni), izgleda da nije bilo značajne razlike u osetljivosti mladunčadi na neželjene reakcije everolimusa u odnosu na odrasle životinje. Tokom ispitivanja toksičnosti sprovedenog na mladunčadi majmuna, lek nije pokazao nikakva značajna toksična dejstva.

Studije genotoksičnosti koje se odnose na relevantne parametre genotoksičnosti nisu pokazale dokaze o klastogenoj ni mutagenoj aktivnosti. Primena everolimusa do 2 godine nije ukazivala na bilo kakav onkogeni potencijal kod miševa i pacova sve do najveće doze, što odgovara 4,3, odnosno 0,2 puta od procenjenog kliničkog izlaganja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

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

6.5. 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.

6.6. 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

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.

važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

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

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

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Votubia, disperzibilne tablete, 30 x (2mg): 26.10.2016.

Votubia, disperzibilne tablete, 30 x (3mg): 26.10.2016.

Votubia, disperzibilne tablete, 30 x (5mg): 26.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2016.

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: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Zaključkom broj: 515-14-00572-2016-8-003 od 05.01.2017. godine.