

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Votubia 2,5 mg compresse
Votubia 5 mg compresse
Votubia 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Votubia 2,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 2,5 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 74 mg di lattosio.

Votubia 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 149 mg di lattosio

Votubia 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 10 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 297 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Votubia 2,5 mg compresse

Compresse bianco-giallastre, allungate con bordo smussato approssimativamente di 10,1 mm in lunghezza e 4,1 mm in larghezza, senza linea di frattura, con impresso "LCL" su un lato e "NVR" sull'altro.

Votubia 5 mg compresse

Compresse bianco-giallastre, allungate con bordo smussato approssimativamente di 12,1 mm in lunghezza e 4,9 mm in larghezza, senza linea di frattura, con impresso "5" su un lato e "NVR" sull'altro.

Votubia 10 mg compresse

Compresse bianco-giallastre, allungate con bordo smussato approssimativamente di 15,1 mm in lunghezza e 6,0 mm in larghezza, senza linea di frattura, con impresso "UHE" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Angiomiolipoma renale associato a complesso sclerosi tuberosa (TSC)

Votubia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con angiomiolipoma renale associato a TSC che sono a rischio di complicanze (in base a fattori come dimensione del tumore o presenza di aneurisma, o presenza di tumori multipli o bilaterali) ma che non richiedono un intervento chirurgico immediato.

L'evidenza si basa sull'analisi della variazione del volume totale dell'angiomiolipoma.

Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a TSC

Votubia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con SEGA associato a TSC che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico.

L'evidenza è basata sull'analisi della variazione di volume del SEGA. Ulteriore beneficio clinico, come il miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, non è stato dimostrato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Votubia deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti con TSC e nel monitoraggio della terapia farmacologica.

Posologia

Angiomiolipoma renale associato a TSC

La dose raccomandata è di 10 mg di everolimus al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a quando si osserva un beneficio clinico o la tossicità non diventa intollerabile.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve assumere la dose successiva abituale prescritta.

SEGA associato a TSC

Per ottenere un effetto terapeutico ottimale può essere necessaria un'accurata titolazione della dose. Le dosi tollerabili ed efficaci variano da paziente a paziente. La terapia concomitante con antiepilettici può influire sul metabolismo di everolimus e può contribuire a questa variabilità (vedere paragrafo 4.5).

Il dosaggio è calcolato individualmente sull'Area di Superficie Corporea (BSA) usando la formula di Dubois, dove il peso (W) è in chilogrammi e l'altezza (H) in centimetri:

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

La dose iniziale raccomandata di Votubia per il trattamento dei pazienti con SEGA è 4,5 mg/m². Una dose iniziale più alta di 7 mg/m² è raccomandata per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni sulla base di simulazioni di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Per raggiungere la dose desiderata, possono essere combinati diversi dosaggi delle compresse di Votubia.

Le concentrazioni minime di everolimus nel sangue devono essere valutate almeno 1 settimana dopo l'inizio del trattamento. La dose può essere aumentata per raggiungere una concentrazione minima più alta entro il range terapeutico per ottenere l'efficacia ottimale, a condizione che sia tollerata.

Il dosaggio individualizzato deve essere titolato aumentando la dose con incrementi di 2,5 mg per raggiungere la concentrazione target minima per una risposta clinica ottimale. L'efficacia, la sicurezza, il trattamento concomitante e la concentrazione minima in vigore devono essere considerati quando si programma la titolazione della dose. La titolazione della dose individualizzata può essere basata su una semplice proporzione:

$$\text{Nuova dose di everolimus} = \text{dose in vigore} \times (\text{concentrazione target} / \text{concentrazione in vigore})$$

Ad esempio, la dose in vigore in un paziente sulla base della BSA è 2,5 mg con una concentrazione allo steady-state di 4 ng/ml. Al fine di raggiungere una concentrazione target sopra il limite inferiore della C_{\min} di 5 ng/ml, ad esempio 8 ng/ml, la nuova dose di everolimus dovrebbe essere di 5 mg (con un incremento di 2,5 mg dalla dose giornaliera in vigore). Nei casi in cui la dose rivista non è un multiplo di 2,5 mg, va arrotondata alla compressa con concentrazione successiva disponibile.

Le raccomandazioni posologiche nei pazienti pediatrici con SEGA sono corrispondenti a quelle per la popolazione adulta con SEGA ad eccezione dei pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni e in quelli con compromissione epatica (vedere paragrafo "Compromissione epatica" di seguito e nel paragrafo 5.2).

Il volume del SEGA deve essere valutato approssimativamente 3 mesi dopo l'inizio della terapia con Votubia, con successivi aggiustamenti della dose tenendo in considerazione le variazioni in volume del SEGA, le corrispondenti concentrazioni minime, e la tollerabilità.

Quando è stata raggiunta una dose stabile, le concentrazioni minime devono essere monitorate ogni 3 – 6 mesi nei pazienti che subiscono modifiche della BSA, o ogni 6 - 12 mesi nei pazienti con una BSA stabile, per tutta la durata del trattamento.

Il trattamento deve essere continuato fino a quando si osserva un beneficio clinico o la tossicità non diventa intollerabile.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve assumere la successiva dose abituale prescritta.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse

La gestione delle sospette reazioni avverse gravi e/o intollerabili può richiedere una riduzione della dose e/o la temporanea interruzione della terapia con Votubia. Per reazioni avverse di Grado 1, generalmente non è richiesto un aggiustamento della dose. Se è richiesta una riduzione della dose, la dose raccomandata è circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Per riduzioni di dose al di sotto del più basso dosaggio disponibile, deve essere considerato un trattamento a giorni alterni.

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per un aggiustamento della dose per specifiche reazioni avverse (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 1 Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose di Votubia

Reazione avversa	Gravità¹	Aggiustamento della dose di Votubia
Polmonite non infettiva	Grado 2	Considerare l'interruzione della terapia fino al miglioramento dei sintomi a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Sospendere il trattamento se non c'è un recupero entro 4 settimane.
	Grado 3	Interrompere Votubia fino a che i sintomi ritornino a Grado ≤ 1 . Considerare la ripresa della terapia con Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
Stomatite	Grado 2	Temporanea interruzione della somministrazione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia alla stessa dose. Se la stomatite ritorna a Grado 2, interrompere la somministrazione della dose fino al raggiungimento del Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 3	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
Altre tossicità non-ematologiche (esclusi eventi metabolici)	Grado 2	Se la tossicità è tollerabile, non è richiesto un aggiustamento della dose. Se la tossicità diventa intollerabile, interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia alla stessa dose. Se la tossicità ritorna a Grado 2, interrompere Votubia fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 3	Interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Considerare la ripresa della terapia con Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
Eventi metabolici (per esempio iperglicemia, dislipidemia)	Grado 2	Non è richiesto un aggiustamento della dose.
	Grado 3	Temporanea interruzione della dose. Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 4	Sospendere Votubia.

Trombocitopenia	Grado 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia alla stessa dose.
	Grado 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
Neutropenia	Grado 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$)	Non è richiesto un aggiustamento della dose.
	Grado 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia alla stessa dose.
	Grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
Neutropenia febbrile	Grado 3	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/L$) e assenza di febbre. Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
¹ Classificazione in base ai National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3,0		

Monitoraggio terapeutico del farmaco

Per il trattamento dei pazienti con SEGA è **necessario** un monitoraggio terapeutico delle concentrazioni ematiche di everolimus utilizzando un saggio validato. Le concentrazioni minime devono essere valutate almeno 1 settimana dopo la dose iniziale, dopo ogni modifica della dose o della forma farmaceutica, dopo l'inizio o la modifica della somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4 (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5) o dopo ogni modifica dello stato della funzionalità epatica (Child-Pugh) (vedere paragrafo "Compromissione epatica" di seguito e nel paragrafo 5.2). Le concentrazioni minime devono essere valutate da 2 a 4 settimane dopo l'inizio o dopo la modifica della somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) dal momento che deve essere considerato il tempo di degradazione naturale degli enzimi indotti.

Per il trattamento di pazienti con angiomiolipoma renale associato a TSC, **può essere preso in considerazione** un monitoraggio terapeutico delle concentrazioni ematiche di everolimus utilizzando un saggio validato (vedere paragrafo 5.1) dopo l'inizio o la modifica della somministrazione concomitante di induttori o inibitori del CYP3A4 (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5) o dopo ogni modifica dello stato della funzionalità epatica (Child-Pugh) (vedere paragrafo "Compromissione epatica" di seguito e nel paragrafo 5.2).

Quando possibile, devono essere usati lo stesso saggio e lo stesso laboratorio per il monitoraggio terapeutico durante il trattamento

Passaggio tra le forme farmaceutiche

Votubia è disponibile in due forme farmaceutiche: compresse e compresse dispersibili. Votubia compresse e Votubia compresse dispersibili **non** sono intercambiabili. Le due forme farmaceutiche non devono essere combinate per raggiungere la dose desiderata. Deve essere usata uniformemente la stessa forma farmaceutica, come appropriato per l'indicazione trattata.

Per il passaggio tra le forme farmaceutiche, la dose deve essere aggiustata per essere la più vicina al dosaggio in milligrammi della nuova forma farmaceutica e la concentrazione minima di everolimus deve essere valutata almeno 1 settimana dopo (vedere sopra "Monitoraggio terapeutico del farmaco").

Categorie particolari di pazienti

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Pazienti con angiomiolipoma renale associato a TSC:

- Compromissione epatica lieve (Child-Pugh A): la dose raccomandata è 7,5 mg al giorno.
- Compromissione epatica moderata (Child-Pugh B): la dose raccomandata è 5 mg al giorno.
- Compromissione epatica grave (Child-Pugh C): Votubia è raccomandato solo se il beneficio desiderato supera il rischio. In questo caso, non si deve oltrepassare la dose di 2,5 mg al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Se lo stato della funzionalità epatica (Child-Pugh) del paziente cambia durante il trattamento devono essere apportati aggiustamenti della dose.

Pazienti con SEGA associato a TSC:

Pazienti <18 anni:

Votubia non è raccomandato per i pazienti di età <18 anni con SEGA e compromissione epatica.

Pazienti di età ≥18 anni:

- Compromissione epatica lieve (Child-Pugh A): 75% della dose di partenza raccomandata calcolata sulla base della BSA (arrotondata al dosaggio più vicino)
- Compromissione epatica moderata (Child-Pugh B): 50% della dose di partenza raccomandata calcolata sulla base della BSA (arrotondata al dosaggio più vicino)
- Compromissione epatica grave (Child-Pugh C): Votubia è raccomandato solo se il beneficio desiderato supera il rischio. In questo caso, non deve essere superato il 25% della dose calcolata sulla base della BSA (arrotondata al dosaggio più vicino).

Le concentrazioni minime di everolimus nel sangue devono essere valutate almeno 1 settimana dopo ogni modifica dello stato della funzionalità epatica (Child-Pugh).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Votubia nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni con angiomiolipoma renale associato a TSC in assenza di SEGA non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza, l'efficacia e il profilo farmacocinetico di Votubia nei bambini al di sotto di 1 anno di età con SEGA associato a TSC non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

I risultati degli studi clinici non hanno dimostrato un effetto di Votubia sulla crescita e sullo sviluppo puberale.

Modo di somministrazione

Votubia deve essere somministrato per via orale una volta al giorno alla stessa ora, o con il cibo o senza cibo ma sempre allo stesso modo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse di Votubia devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate. Per i pazienti con TSC che hanno un SEGA incapaci di deglutire le compresse, le compresse di Votubia possono essere completamente disciolte in un bicchiere con approssimativamente 30 ml d'acqua mescolando leggermente fino a che la(e) compressa(e) non è(sono) completamente sciolta(e) (approssimativamente 7 minuti), immediatamente prima di bere. Dopo aver ingerito la dispersione, ogni residuo deve essere sciolto nuovamente nello stesso volume d'acqua e ingerito (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della rapamicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Polmonite non infettiva

La polmonite non infettiva è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, everolimus incluso. La polmonite non infettiva (compresa la malattia polmonare interstiziale) è stata descritta molto comunemente nei pazienti con carcinoma renale avanzato trattati con everolimus (vedere paragrafo 4.8). Alcuni casi sono stati gravi e, in rare occasioni, è stato riportato esito fatale. Una diagnosi di polmonite non infettiva deve essere presa in considerazione nei pazienti che manifestano segni respiratori non specifici e sintomi quali ipossia, versamento pleurico, tosse o dispnea per i quali siano state escluse, dopo appropriate analisi, cause infettive, neoplastiche e altre motivazioni non correlate al farmaco. Le infezioni opportunistiche come la polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) devono essere escluse nella diagnosi differenziale di polmonite non infettiva (vedere paragrafo "Infezioni" di seguito). I pazienti devono essere avvisati di riportare prontamente ogni sintomo respiratorio nuovo o in peggioramento.

I pazienti che presentano modificazioni radiologiche indicative di una polmonite non infettiva ed hanno pochi sintomi o nessun sintomo possono continuare la terapia con Votubia senza aggiustare la dose. Se i sintomi sono moderati, l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione fino al miglioramento dei sintomi. Può essere necessario l'uso di corticosteroidi. Votubia può essere reintrodotta a una dose giornaliera approssimativamente più bassa del 50% della dose precedentemente somministrata.

Per i casi dove i sintomi di polmonite non infettiva sono gravi, la terapia con Votubia deve essere interrotta e l'uso di corticosteroidi può essere necessario fino alla scomparsa dei sintomi clinici. Votubia può essere reintrodotta a una dose giornaliera approssimativamente più bassa del 50% della dose precedentemente somministrata secondo le condizioni cliniche individuali.

Per i pazienti che richiedono l'uso di corticosteroidi per il trattamento della polmonite non infettiva, può essere considerata una profilassi per la polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP).

Infezioni

Everolimus ha proprietà immunosoppressive e può predisporre i pazienti ad infezioni batteriche, micotiche, virali o da protozoi, comprese infezioni con patogeni opportunistici (vedere paragrafo 4.8). In pazienti in trattamento con everolimus sono state descritte infezioni localizzate e sistemiche, compresa la polmonite, altre infezioni batteriche, infezioni micotiche invasive, come aspergillosi, candidosi o polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) e infezioni virali compresa la riattivazione del virus dell'epatite B. Alcune di queste infezioni sono state gravi (es. portando a sepsi [incluso lo shock settico], insufficienza respiratoria o epatica) e occasionalmente fatali in pazienti adulti e pediatrici (vedere paragrafo 4.8).

I medici e i pazienti devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di infezioni con Votubia. Infezioni preesistenti devono essere trattate in modo appropriato e devono essere completamente risolte prima di iniziare il trattamento con Votubia. Durante il trattamento con Votubia è necessario prestare attenzione ai sintomi e ai segni di un'infezione; se viene diagnosticata un'infezione deve essere intrapreso prontamente un trattamento appropriato ed è necessario considerare la sospensione o l'interruzione di Votubia.

Se viene diagnosticata un'infezione micotica sistemica invasiva, il trattamento con Votubia deve essere prontamente e permanentemente interrotto e il paziente deve essere trattato con una terapia antifungina appropriata.

In pazienti in trattamento con everolimus, sono stati riportati casi di polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), alcuni con esito fatale. La PJP/PCP può essere associata con l'uso concomitante di corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi. La profilassi della PJP/PCP deve essere considerata quando è richiesto l'uso concomitante di corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi comprendenti, ma non limitati a, anafilassi, dispnea, vampate, dolore al torace o angioedema (es. gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) sono state osservate con everolimus (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

I pazienti che assumono ACE-inibitori come terapia concomitante (ad esempio ramipril) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Stomatite

La stomatite, comprese le ulcerazioni della bocca e le mucositi del cavo orale, è la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). La stomatite si verifica soprattutto nelle prime 8 settimane di trattamento. Uno studio a singolo braccio in pazienti in postmenopausa affette da carcinoma mammario trattate con Afinitor (everolimus) e exemestane ha evidenziato che una soluzione orale con corticosteroide senza alcol, somministrata come collutorio durante le prime 8 settimane di trattamento, può ridurre l'incidenza e la gravità della stomatite (vedere paragrafo 5.1). La gestione della stomatite può quindi comprendere l'uso terapeutico e/o la profilassi (in adulti) con trattamenti topici, come una soluzione orale con corticosteroide senza alcol in collutorio. Comunque devono essere evitati prodotti contenenti alcol, perossido di idrogeno, prodotti iodati e derivati del timo perché possono peggiorare la condizione. È raccomandato il monitoraggio e il trattamento delle infezioni fungine, in particolare nei pazienti trattati con medicinali a base di steroidi. Non devono essere usati agenti antifungini se non è stata diagnosticata un'infezione micotica (vedere paragrafo 4.5).

Emorragia

Sono stati riportati casi gravi di emorragia, alcuni con esito fatale, in pazienti trattati con everolimus nelle indicazioni oncologiche. Non sono stati riportati casi gravi di emorragia renale nell'indicazione per la TSC.

Deve essere usata cautela nei pazienti in trattamento con Votubia, in particolare durante l'uso concomitante con sostanze attive note per influenzare la funzione delle piastrine o che possono aumentare il rischio di emorragia in pazienti con anamnesi di disturbi emorragici. Gli operatori sanitari e i pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di sanguinamento durante il periodo di trattamento, specialmente se i fattori di rischio per l'emorragia sono combinati.

Eventi di insufficienza renale

Casi di insufficienza renale (compresa insufficienza renale acuta), alcuni con esito fatale, sono stati osservati in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità renale dei pazienti deve essere monitorata in particolare quando i pazienti hanno fattori di rischio aggiuntivi che possono compromettere ulteriormente la funzionalità renale.

Analisi di laboratorio e monitoraggio

Funzione renale

Aumenti della creatinina sierica, generalmente lievi, e della proteinuria sono stati riportati in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzione renale, includendo la misurazione dei livelli di azoto ureico ematico (BUN), delle proteine urinarie o della creatinina sierica, prima di iniziare la terapia con Votubia e periodicamente durante la terapia.

Glicemia

Casi di iperglicemia sono stati riportati in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno prima di iniziare la terapia con Votubia e periodicamente durante la terapia. Si raccomanda un monitoraggio più frequente quando Votubia è somministrato contemporaneamente con altri medicinali che possono indurre iperglicemia. Quando possibile è necessario raggiungere un controllo ottimale della glicemia prima di trattare un paziente con Votubia.

Lipidi

Casi di dislipidemia (comprendenti ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) sono stati riportati in pazienti in trattamento con Votubia. Si raccomanda inoltre un controllo del colesterolo e dei trigliceridi prima dell'inizio della terapia con Votubia e in seguito periodicamente, così come una gestione con appropriata terapia farmacologica.

Parametri ematologici

Riduzioni dell'emoglobina, dei linfociti, dei neutrofili e delle piastrine sono state riportate in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la conta ematica completa prima di iniziare la terapia con Votubia e periodicamente durante la terapia.

Interazioni

La co-somministrazione con inibitori e induttori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (PgP), deve essere evitata. Se la co-somministrazione di un **moderato** inibitore o di un induttore del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, possono essere necessari aggiustamenti della dose di Votubia (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con **potenti** inibitori del CYP3A4 aumenta drammaticamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus (vedere paragrafo 4.5). Attualmente non ci sono dati sufficienti per permettere raccomandazioni sulla dose in questa situazione. Quindi, il trattamento concomitante di Votubia con **potenti** inibitori non è raccomandato.

E' necessario prestare cautela quando Votubia è assunto in combinazione con substrati del CYP3A4 con uno stretto indice terapeutico somministrati oralmente a causa del potenziale di interazione tra farmaci. Se Votubia è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati oralmente con uno stretto indice terapeutico (ad es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina, derivati degli alcaloidi dell'ergot o carbamazepina), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 somministrato oralmente (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Votubia non è raccomandato per l'uso in pazienti:

- **di età ≥ 18 anni** e concomitante compromissione epatica grave (Child-Pugh C) a meno che il potenziale beneficio non superi il rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
- **di età < 18 anni con SEGA** e concomitante compromissione epatica (Child-Pugh A, B and C) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vaccinazioni

Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi durante il trattamento con Votubia (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti pediatrici con SEGA che non richiedono un trattamento immediato, è consigliato il completamento del ciclo di vaccinazioni raccomandate nell'infanzia con virus vivi prima di iniziare la terapia in accordo alle linee guida di trattamento locali.

Complicazioni nella guarigione delle ferite

Una rallentata guarigione delle ferite è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, Votubia incluso. Pertanto l'utilizzo di Votubia nel periodo peri-chirurgico deve essere effettuato con cautela.

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4, e anche un substrato e un moderato inibitore della PgP. Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di everolimus possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la PgP. *In vitro*, everolimus è un inibitore competitivo del CYP3A4 e un inibitore misto del CYP2D6.

Interazioni note e teoriche con selezionati inibitori e induttori del CYP3A4 e della PgP sono elencate nella Tabella 2 sotto riportata.

Inibitori del CYP3A4 e della PgP che aumentano le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono inibitori del CYP3A4 o della PgP possono aumentare le concentrazioni ematiche di everolimus diminuendo il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Induttori del CYP3A4 e della PgP che diminuiscono le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono induttori del CYP3A4 o della PgP possono diminuire le concentrazioni ematiche di everolimus aumentando il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Tabella 2 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanze attive per tipo d'interazione	Interazione – Modifica di AUC/C_{max} di everolimus Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
Potenti inibitori di CYP3A4/PgP		
Ketoconazolo	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 15,3 (intervallo 11,2-22,5) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 4,1 (intervallo 2,6-7,0)	Il trattamento concomitante di Votubia con potenti inibitori non è raccomandato.
Itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo	Non studiata. Atteso un forte aumento della concentrazione di everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderati inibitori di CYP3A4/PgP		
Eritromicina	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 4,4 (intervallo 2,0-12,6) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,0 (intervallo 0,9-3,5)	Usare cautela quando la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o della PgP non può essere evitata. <i>Per pazienti con angiomiolipoma renale associato a TSC:</i> Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un moderato inibitore del CYP3A4 o della PgP, deve essere considerata una riduzione della dose giornaliera a 5 mg o 2,5 mg. Tuttavia, non ci sono dati clinici a sostegno di questo aggiustamento della dose. A causa della variabilità tra soggetti, gli aggiustamenti raccomandati della dose possono non essere ottimali in tutti gli individui, pertanto è raccomandato un attento
Imatinib	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,7 Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,2	
Verapamil	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,5 (intervallo 2,2-6,3) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,3 (intervallo 1,3-3,8)	
Ciclosporina orale	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,7 (intervallo 1,5-4,7) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 1,8 (intervallo 1,3-2,6)	
Fluconazolo	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
Diltiazem		
Dronedarone		

<p>Amprenavir, fosamprenavir</p>	<p>Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.</p>	<p>monitoraggio degli effetti indesiderati. Se l'inibitore moderato viene interrotto, deve essere considerato un periodo di washout di almeno 2-3 giorni (tempo medio di eliminazione per gli inibitori moderati più comuni) prima di ritornare alla dose di Votubia usata precedentemente alla co-somministrazione (vedere anche Monitoraggio terapeutico del farmaco nel paragrafo 4.2).</p> <p><i>Per pazienti con SEGA associato a TSC:</i> Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un moderato inibitore del CYP3A4 o della PgP, ridurre la dose giornaliera approssimativamente del 50%. Una ulteriore riduzione della dose può essere necessaria per gestire le reazioni avverse (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Le concentrazioni minime di everolimus devono essere valutate almeno 1 settimana dopo l'aggiunta di un moderato inibitore di CYP3A4 o PgP. Se il moderato inibitore viene interrotto deve essere considerato un periodo di washout di almeno 2-3 giorni (tempo medio di eliminazione per gli inibitori moderati più comuni) prima di ritornare alla dose di Votubia usata precedentemente alla co-somministrazione. Le concentrazioni minime di everolimus devono essere valutate almeno 1 settimana dopo ogni cambio di dose (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4)</p>
<p>Succo di pompelmo o altri cibi che influenzano CYP3A4/PgP</p>	<p>Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione (l'effetto varia grandemente).</p>	<p>La combinazione deve essere evitata.</p>

Potenti e moderati induttori del CYP3A4		
Rifampicina	Riduzione dell'AUC del 63% (intervallo 0-80%) Riduzione della C _{max} del 58% (intervallo 10-70%)	Evitare l'uso concomitante con potenti induttori del CYP3A4.
Desametasone	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	<p><i>Per pazienti con angiomiolipoma renale associato a TSC:</i> Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un potente induttore del CYP3A4, la dose di Votubia deve essere aumentata da 10 mg/die fino a 20 mg/die, utilizzando incrementi di 5 mg o inferiori applicati al giorno 4 e 8 dopo l'inizio del trattamento con l'induttore. Si stima che questa dose di Votubia adatti l'AUC all'intervallo osservato in assenza di induttori. Tuttavia, non ci sono dati clinici a sostegno di questo aggiustamento della dose. Se il trattamento con l'induttore viene interrotto, deve essere considerato un periodo di washout di almeno 3-5 giorni (tempo ragionevole per la de-induzione significativa dell'enzima) prima di ritornare alla dose di Votubia usata precedentemente alla co-somministrazione (vedere anche Monitoraggio terapeutico del farmaco nel paragrafo 4.2).</p> <p><i>Per pazienti con SEGA associato a TSC:</i> Pazienti che ricevono un trattamento concomitante con potenti induttori del CYP3A4 possono richiedere un aumento della dose di Votubia per ottenere la stessa esposizione dei pazienti non trattati con potenti induttori. Il dosaggio deve essere titolato per ottenere concentrazioni minime di 5-15 ng/ml. Se le concentrazioni sono al di sotto di 5 ng/ml, la dose giornaliera può essere aumentata di 2,5 mg ogni 2 settimane, controllando i livelli minimi e valutando la tollerabilità prima di aumentare la dose. L'aggiunta di un altro concomitante potente induttore del CYP3A4 può non richiedere un ulteriore aggiustamento della dose. Valutare il livello minimo di everolimus 2 settimane dopo l'inizio dell'ulteriore induttore. Aggiustare la dose con incrementi da 2,5 mg come</p>
Medicinali antiepilettici (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina)	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Efavirenz, nevirapina	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	

		<p>necessario per mantenere la concentrazione minima target.</p> <p>L'interruzione di uno dei diversi potenti induttori del CYP3A4 può non richiedere un aggiustamento della dose. Valutare il livello minimo di everolimus 2 settimane dopo l'interruzione di uno dei diversi potenti induttori di CYP3A4. Se tutti i potenti induttori vengono interrotti va considerato un periodo di washout di almeno 3-5 giorni (tempo ragionevole per la de-induzione significativa dell'enzima) prima di ritornare alla dose di Votubia usata precedentemente alla co-somministrazione. Le concentrazioni minime di everolimus devono essere rivalutate da 2 a 4 settimane dopo, dal momento che va preso in considerazione il tempo di degradazione naturale degli enzimi indotti (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4)</p>
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione.	Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni non devono essere utilizzate durante il trattamento con everolimus.

Agenti la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da everolimus

Sulla base di risultati *in vitro*, è improbabile che le concentrazioni sistemiche ottenute dopo dosi orali giornaliere di 10 mg determinino un'inibizione della PgP, del CYP3A4 e del CYP2D6. Tuttavia, una inibizione del CYP3A4 e della PgP nell'intestino non può essere esclusa. Uno studio di interazione su soggetti sani ha dimostrato che la co-somministrazione di una dose orale di midazolam, un substrato sensibile validato del CYP3A, e di everolimus ha portato ad un aumento del 25% della C_{max} di midazolam e un aumento del 30% della $AUC_{(0-\infty)}$ di midazolam. E' probabile che l'effetto sia causato dall'inibizione del CYP3A4 intestinale da parte di everolimus. Quindi everolimus può influenzare la biodisponibilità di substrati del CYP3A4 co-somministrati oralmente. Tuttavia, non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di substrati del CYP3A4 somministrati oralmente (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio EXIST-3 (studio CRAD001M2304) everolimus ha aumentato le concentrazioni pre-dose dei medicinali antiepilettici (AEDs) carbamazepina, clobazam e il suo metabolita N-desmetilclobazam di circa il 10%. L'aumento delle concentrazioni pre-dose di questi medicinali antiepilettici può non essere clinicamente significativo ma può essere preso in considerazione un aggiustamento della dose dei medicinali antiepilettici con un ristretto indice terapeutico, ad es. carbamazepina. Everolimus non ha avuto alcun impatto sulle concentrazioni pre-dose di medicinali antiepilettici che sono substrati di CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamato e zonisamide).

Uso concomitante con gli ACE inibitori

I pazienti che assumono ACE-inibitori come terapia concomitante (ad esempio ramipril) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni

Votubia può influenzare la risposta immunitaria alle vaccinazioni e, quindi, le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con Votubia possono essere meno efficaci. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato durante il trattamento con Votubia. Esempi di vaccini vivi sono i seguenti: influenza intranasale, morbillo, parotite, rosolia, polio orale, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), febbre gialla, varicella, e TY21a tifoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo contraccettivo di elevata efficacia (per esempio metodo ormonale di controllo delle nascite non contenente estrogeni per via orale, iniezione o impianto, contraccettivi a base di progesterone, isterectomia, legatura delle tube, astinenza completa, metodi di barriera, dispositivo intrauterino [IUD], e/o sterilizzazione femminile/maschile) durante l'utilizzo di everolimus, e fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento.

Ai pazienti di sesso maschile non deve essere proibito concepire dei figli.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di everolimus in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva inclusa embriotossicità e fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Everolimus non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se everolimus sia escreto nel latte umano. Tuttavia, nei ratti, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, le donne in trattamento con everolimus non devono allattare al seno durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota, tuttavia in pazienti femmine è stata osservata amenorrea secondaria associata a squilibrio del rapporto ormone luteinizzante(LH)/ormone follicolo-stimolante (FSH) (vedere anche paragrafo 5.3 per le osservazioni precliniche sui sistemi riproduttivi maschile e femminile). Sulla base di evidenze non-cliniche, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con everolimus (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Votubia altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di essere prudenti quando guidano o usano macchinari se accusano stanchezza durante il trattamento con Votubia.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Tre studi registrativi randomizzati di fase III, in doppio cieco versus placebo, comprendenti periodi di trattamento in doppio cieco e in aperto ed uno studio di fase II non randomizzato, in aperto a braccio singolo, hanno contribuito a definire il profilo di sicurezza di Votubia (n=612, inclusi 409 pazienti con età <18 anni, durata di esposizione mediana 36,8 mesi [range 0,5-83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** questo era uno studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III che confrontava everolimus come trattamento aggiuntivo con bassa e alta esposizione (livello minimo [LT] range di 3-7 ng/ml [n=117] e livello massimo [HT] range di 9-15 ng/ml [n=130]) verso placebo (n=119), in pazienti con TSC e crisi epilettiche refrattarie focali in trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici. La durata mediana del periodo in doppio cieco è stata di 18 settimane. La durata mediana dell'esposizione cumulativa a Votubia (361 pazienti che hanno preso almeno una dose di everolimus) è stata di 30,4 mesi (range: 0,5-48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** questo era uno studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III con everolimus (n=79) verso placebo (n=39) in pazienti con TSC più angiomiolipoma renale (n=113) o con linfangioleiomiomatosi sporadica (LAM) più angiomiolipoma renale (n=5). La durata mediana del trattamento in cieco è stata di 48,1 settimane (range da 2 a 115) per i pazienti che hanno ricevuto Votubia e 45,0 settimane (range da 9 a 115) per quelli che hanno ricevuto placebo. La durata mediana dell'esposizione cumulativa a Votubia (112 pazienti che hanno assunto almeno una dose di everolimus) è stata di 46,9 settimane (range 0,5-63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** questo era uno studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III con everolimus (n=78) verso placebo (n=39) in pazienti con TSC e SEGA indipendentemente dall'età. La durata mediana del trattamento in cieco è stata di 52,2 settimane (range da 24 a 89) per i pazienti che hanno ricevuto Votubia e 46,6 settimane (range da 14 a 88) per quelli che hanno ricevuto placebo. La durata mediana dell'esposizione cumulativa a Votubia (111 pazienti che avevano assunto almeno una dose di everolimus) è stata di 47,1 mesi (range 1,9-58,3).
- **CRAD001C2485:** questo era uno studio prospettico, in aperto, a braccio singolo di fase II con everolimus in pazienti con SEGA (n=28). La durata mediana dell'esposizione era di 67,8 mesi (range 4,7-83,2).

Gli eventi avversi considerati essere associati con l'uso di Votubia (reazioni avverse), in base alla revisione e valutazione medica di tutti gli eventi avversi riportati negli studi di cui sopra, sono descritti di seguito.

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 1/10$) sulla base dei dati di sicurezza aggregati sono (in ordine decrescente): stomatite, piressia, nasofaringite, diarrea, infezioni delle vie aeree superiori, vomito, tosse, rash, cefalea, amenorrea, acne, polmonite, infezione delle vie urinarie, sinusite, mestruazioni irregolari, faringite, diminuzione dell'appetito, stanchezza, ipercolesterolemia e ipertensione.

Le reazioni avverse più frequenti di grado 3-4 (incidenza $\geq 1\%$) sono state polmonite, stomatite, amenorrea, neutropenia, piressia, mestruazioni irregolari, ipofosfatemia, diarrea e cellulite. La classificazione per gradi si attiene alla versione 3.0 e 4.03 del CTCAE.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 mostra l'incidenza delle reazioni avverse basate sui dati complessivi di pazienti che hanno ricevuto everolimus in tre studi sulla TSC (comprendenti sia la fase in doppio cieco che l'estensione in aperto, dove applicabile). Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3 Reazioni avverse riportate negli studi sulla TSC

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori, polmonite ^a , infezione delle vie urinarie, sinusite, faringite
Comune	Otite media, cellulite, faringite streptococcica, gastroenterite virale, gengivite
Non comune	Herpes zoster, sepsi, bronchite virale
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Diminuzione dell'appetito, ipercolesterolemia
Comune	Ipertrigliceridemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia, aggressività, irritabilità
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Disgeusia
Patologie vascolari	
Molto comune	Ipertensione
Comune	Linfoedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse
Comune	Epistassi, polmonite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Stomatite ^b , diarrea, vomito
Comune	Stipsi, nausea, dolore addominale, flatulenza, dolore del cavo orale, gastrite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash ^c , acne
Comune	Secchezza della pelle, dermatite acneiforme, prurito, alopecia
Non comune	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Comune	Proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto comune	Amenorrea ^d , mestruazioni irregolari ^d
Comune	Menorragia, cisti ovarica, emorragia vaginale
Non comune	Mestruazione ritardata ^d
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia, stanchezza
Esami diagnostici	
Comune	Aumento della lattato deidrogenasi ematica, aumento dell'ormone luteinizzante ematico, diminuzione del peso
Non comune	Aumento dell'ormone follicolo stimolante ematico
^a	Comprende polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Comprende (molto comune) stomatite, ulcerazione alla bocca, ulcera aftosa; (comune) ulcerazione della lingua, ulcerazione delle labbra e (non comune) dolore gengivale, glossite
^c	Comprende (molto comune) rash (comune) rash eritematoso, eritema e (non comune) rash generalizzato, rash maculo papulare, rash maculare
^d	Frequenza basata sul numero di donne di età, durante il trattamento, compresa tra 10 e 55 anni nei dati raggruppati

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici, everolimus è stato associato a casi gravi di riattivazione dell'epatite B, inclusi esiti fatali. Durante periodi di immunosoppressione la riattivazione di una infezione è una reazione attesa.

In studi clinici e in rapporti spontanei post-marketing, everolimus è stato associato a eventi di insufficienza renale (compresi casi con esito fatale), proteinuria e aumento della creatinina sierica. Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, everolimus è stato associato con eventi emorragici. In rare occasioni sono stati riportati esiti fatali nelle indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati riportati casi gravi di emorragia renale nella TSC.

In studi clinici e in report spontanei post-marketing, everolimus è stato associato con casi di polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori reazioni avverse rilevanti osservate negli studi clinici oncologici e ricevute dalle segnalazioni spontanee post-marketing, erano insufficienza cardiaca, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, rallentamento nella guarigione delle ferite e iperglicemia.

Dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee nell'esperienza post-marketing, è stato riportato angioedema con e senza l'uso concomitante di ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nello studio registrativo di fase II, 22 dei 28 pazienti con SEGA studiati erano al di sotto dei 18 anni di età e nello studio registrativo di fase III, 101 dei 117 pazienti con SEGA studiati erano al di sotto dei 18 anni di età. Nello studio registrativo di fase III in pazienti affetti da TSC e crisi epilettiche refrattarie, 299 dei 366 pazienti trattati erano di età inferiore ai 18 anni. Tipologia, frequenza e gravità complessive delle reazioni avverse osservate nei bambini e negli adolescenti sono state generalmente corrispondenti a quelle osservate negli adulti, ad eccezione delle infezioni per cui sono state osservate una frequenza e una gravità più alte, specialmente nei bambini al di sotto dei 6 anni di età. Un totale di 49 dei 137 pazienti (36%) di età <6 anni ha avuto infezioni di Grado 3/4, rispetto a 53 dei 272 pazienti (19%) di età compresa tra 6 e <18 anni e 27 dei 203 pazienti (13%) di età ≥18 anni. Sono stati riportati due casi fatali dovuti a infezione su 409 pazienti di età <18 anni che ricevevano everolimus.

Anziani

Nei dati oncologici aggregati di sicurezza, il 37% dei pazienti trattati con everolimus aveva un'età ≥65 anni. Il numero di pazienti oncologici con una reazione avversa che ha portato alla sospensione di everolimus è stata maggiore nei pazienti di età ≥65 anni (20% verso 13%). Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla sospensione sono state polmonite (comprendente patologia polmonare interstiziale), affaticamento, dispnea e stomatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio è molto limitata. Dosi singole fino a 70 mg sono state somministrate nella popolazione adulta con una tollerabilità acuta accettabile.

Nei casi di sospetto sovradosaggio è essenziale valutare i livelli ematici di everolimus. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto. Everolimus non è considerato dializzabile in misura rilevante (meno del 10% viene rimosso in 6 ore di emodialisi).

Popolazione pediatrica

Un numero limitato di pazienti pediatrici è stato esposto a dosi più alte di 10 mg/m²/die. In questi casi non sono stati riportati segni di tossicità acuta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01XE10

Meccanismo d'azione

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR (*mammalian target of rapamycin, target della rapamicina nei mammiferi*). mTOR è una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in un numero di tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1). L'inibizione della via del segnale di mTORC1 interferisce con la traduzione e la sintesi di proteine riducendo l'attività della protein chinasi S6 ribosomiale (S6K1) e la proteina eucariotica di legame del fattore 4E di allungamento della traduzione (4EBP-1) che regolano le proteine coinvolte nel ciclo cellulare, nell'angiogenesi e nella glicolisi. Everolimus può ridurre i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). In pazienti con TSC, il trattamento con everolimus determina l'aumento dei livelli di VEGF-A e una diminuzione dei livelli di VEGF-D. Everolimus è un potente inibitore della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce associate ai vasi sanguigni e ha mostrato di ridurre la glicolisi nei tumori solidi *in vitro* e *in vivo*.

Due regolatori primari del segnale di mTORC1 sono i geni oncosoppressori tuberin-sclerosi complessi 1 & 2 (TSC1, TSC2). La perdita di TSC1 o di TSC2 determina livelli elevati di rheb-GTP, una famiglia di ras GTPasi, che interagisce con il complesso mTORC1 causandone l'attivazione. L'attivazione di mTORC1 determina a valle una cascata di segnale chinasi, inclusa l'attivazione delle chinasi S6. Nella TSC, le mutazioni che inattivano il gene TSC1 o il gene TSC2 portano alla formazione di amartomi in tutti gli organi.

Efficacia e sicurezza clinica

Angiomiolipoma renale associato a TSC

EXIST-2 (studio CRAD001M2302): uno studio, randomizzato, controllato di fase III è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Votubia in pazienti con TSC più angiomiolipoma renale. Per l'arruolamento era richiesta la presenza di almeno un angiomiolipoma con diametro ≥ 3 cm usando CT/MRI (basata sulla valutazione radiologica locale).

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta dell'angiomiolipoma basato su una revisione radiologica centralizzata. L'analisi è stata stratificata in base all'uso di antiplateletici induttori enzimatici al momento della randomizzazione (si/no).

Gli endpoints secondari chiave includevano il tempo alla progressione dell'angiomiolipoma e il tasso di risposta della lesione cutanea.

Sono stati randomizzati un totale di 118 pazienti, 79 in Votubia 10 mg al giorno e 39 in placebo. L'età mediana era di 31 anni (intervallo 18-61 anni; 46,6% avevano un'età <30 anni all'arruolamento), il 33,9% erano maschi e l'89,0% caucasici. Di tutti i pazienti arruolati, l'83,1% aveva un angiomiolipoma ≥ 4 cm (28,8% ≥ 8 cm), il 78,0% aveva un angiomiolipoma bilaterale e il 39,0% aveva subito una embolizzazione renale/nefrectomia; il 96,6% aveva lesioni cutanee al basale e il 44,1% aveva un SEGA come target (almeno un SEGA con diametro maggiore ≥ 1 cm).

I risultati hanno dimostrato che l'obiettivo primario correlato alla migliore risposta complessiva era stato ottenuto con tassi di migliore risposta complessiva di 41,8% (95% IC: 30,8, 53,4) per il braccio Votubia rispetto allo 0% (95% IC: 0,0, 9,0) per il braccio placebo ($p < 0,0001$) (Tabella 4).

I pazienti inizialmente trattati con placebo sono stati autorizzati a passare a everolimus al momento della progressione dell'angiomiolipoma e dopo la rilevazione che il trattamento con everolimus era superiore al trattamento con placebo. Al momento dell'analisi finale (4 anni dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente), la durata mediana di esposizione a everolimus era di 204,1 settimane (range 2-278). Il tasso di migliore risposta complessiva dell'angiomiolipoma era salito al 58,0% (95% IC: 48,3, 67,3), con un tasso di malattia stabile del 30,4% (Tabella 4).

Tra i pazienti trattati con everolimus nel corso dello studio, non sono stati segnalati casi di nefrectomia legati all'angiomiolipoma ed è stato riportato un solo caso di embolizzazione renale.

Tabella 4 EXIST-2 -Risposta angiomiolipoma

	Analisi Primaria ³			Analisi finale ⁴
	Votubia n=79	Placebo n=39	p-value	Votubia N=112
Analisi primaria				
Tasso di risposta dell'angiomiolipoma^{1,2} - %	41,8	0	<0,0001	58,0
95% IC	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
Migliore risposta complessiva dell'angiomiolipoma - %				
Risposta	41,8	0		58
Patologia stabile	40,5	79,5		30,4
Progressione	1,3	5,1		0,9
Non valutabile	16,5	15,4		10,7

¹ In accordo ad una revisione radiologica indipendente centralizzata

² Le risposte dell'angiomiolipoma erano confermate da scansioni ripetute. La risposta era definita come: una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei volumi degli angiomiolipomi rispetto al basale, più l'assenza di un nuovo angiomiolipoma con diametro maggiore ≥ 1.0 cm, più nessun aumento del volume renale $>20\%$ dal nadir, più l'assenza di sanguinamento correlato ad un angiomiolipoma di grado ≥ 2 .

³ Analisi primaria per il periodo in doppio cieco

⁴ Analisi finale che include i pazienti trasferiti dal gruppo placebo; durata mediana dell'esposizione a everolimus di 204,1 settimane.

Gli effetti consistenti del trattamento sul tasso di risposta dell'angiomiolipoma erano osservati tra tutti i sottogruppi valutati (per esempio uso di antiepilettici induttori enzimatici vs il non uso, sesso età e razza) nell'analisi primaria di efficacia.

Nell'analisi finale, la riduzione del volume dell'angiomiolipoma migliorava con il trattamento a lungo termine con Votubia. Alle settimane 12, 96 e 192, sono state osservate riduzioni del volume $\geq 30\%$ rispettivamente nel 75,0%, 80,6% e 85,2% dei pazienti trattati. Analogamente, negli stessi tempi, sono state osservate riduzioni del volume $\geq 50\%$ rispettivamente nel 44,2%, 63,3% e 68,9% dei pazienti trattati.

Il tempo mediano alla progressione dell'angiomiolipoma è stato di 11,4 mesi nel braccio placebo e non è stato raggiunto nel braccio everolimus (HR 0,08; 95% IC: 0,02, 0,37; $p < 0,0001$). Le progressioni sono state osservate nel 3,8% dei pazienti nel braccio everolimus rispetto al 20,5% nel braccio placebo. I tassi stimati di pazienti liberi da progressione a 6 mesi sono stati del 98,4% nel braccio everolimus e 83,4% nel braccio placebo. Nell'analisi finale, il tempo mediano alla progressione dell'angiomiolipoma non è stato raggiunto. Le progressioni dell'angiomiolipoma sono state osservate nel 14,3% dei pazienti. I tassi stimati di tempo libero da progressione dell'angiomiolipoma a 24 mesi e 48 mesi sono stati rispettivamente di 91,6% e 83,1%.

Nell'analisi primaria, sono stati osservati tassi di risposta per le lesioni cutanee di 26,0% (95% IC: 16,6, 37,2) per il braccio Votubia e 0% (95% IC: 0,0, 9,5) per il braccio placebo ($p = 0,0002$). Nell'analisi finale, il tasso di risposta della lesione cutanea è salito al 68,2% (95% IC: 58,5, 76,9), con un paziente che ha riportato una risposta clinica completa confermata della lesione cutanea e nessun paziente ha manifestato una progressione di malattia come migliore risposta.

In un'analisi esplorativa su pazienti con TSC con angiomiolipoma e SEGA, il tasso di risposta del SEGA (percentuale di pazienti con riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale dei volumi della lesione target, in assenza di progressione) è stato del 10,3% nel braccio everolimus nell'analisi primaria (rispetto a nessuna risposta riportata nei 13 pazienti randomizzati a placebo con una lesione SEGA al basale) e un aumento al 48,0% all'analisi finale.

L'analisi post-hoc del sottogruppo di EXIST-2 (studio CRAD001M2302) effettuato al momento dell'analisi primaria ha dimostrato che il tasso di risposta dell'angiomiolipoma era ridotto sotto la soglia di 5 ng/ml (Tabella 5).

Tabella 5 EXIST-2 - Tassi di risposta dell'angiomiolipoma in base alla categoria del tempo medio di C_{min} , nell'analisi primaria

Categoria del tempo medio di C_{min}	Numero di pazienti	Tasso di risposta	Intervallo di confidenza 95%
≤ 5 ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
> 5 ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Differenza ¹		-0,224	-0,475, 0,027

¹ La differenza è " ≤ 5 ng/ml" meno " > 5 ng/ml"

SEGA associato a TSC

Studio di fase III in pazienti con SEGA

EXIST-1 (Studio CRAD001M2301), uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico di fase III con Votubia versus placebo, è stato condotto in pazienti con SEGA, indipendentemente dall'età. I pazienti sono stati randomizzati nel rapporto di 2:1 per ricevere o Votubia o corrispondente placebo. Per l'arruolamento era richiesta la presenza di almeno un SEGA con diametro maggiore di $\geq 1,0$ cm alla RM (basata sulla valutazione radiologica locale). Inoltre, era richiesta evidenza radiologica di crescita seriale del SEGA, presenza di un nuovo SEGA con diametro maggiore di ≥ 1 cm, o insorgenza o peggioramento di idrocefalo.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta del SEGA basato su una valutazione radiologica centralizzata indipendente. L'analisi è stata stratificata in base all'uso di antiepilettici induttori enzimatici al momento della randomizzazione (si/no).

Gli endpoints secondari chiave in ordine di importanza includevano la variazione assoluta della frequenza di eventi convulsivi totali per 24-ore EEG dal basale alla settimana 24, tempo alla progressione del SEGA e tasso di risposta della lesione cutanea.

Sono stati randomizzati in totale 117 pazienti, 78 per Votubia e 39 per placebo. I due bracci di trattamento erano generalmente ben bilanciati per caratteristiche demografiche, della patologia al basale e per la storia di precedenti terapie anti-SEGA. Nella popolazione totale, il 57,3% dei pazienti erano maschi e il 93,2% Caucasici. L'età mediana per la popolazione totale era di 9,5 anni (range per il braccio Votubia: da 1,0 a 23,9; range per il braccio placebo: da 0,8 a 26,6), il 69,2% erano da 3 a <18 anni e il 17,1% erano <3 anni all'arruolamento.

Dei pazienti arruolati, il 79,5% aveva dei SEGA bilaterali, il 42,7% aveva ≥ 2 SEGA come lesioni target, il 25,6% aveva una crescita inferiore, il 9,4% aveva evidenza di un'invasione profonda parenchimale, il 6,8% aveva un'evidenza radiografica di idrocefalo e il 6,8% aveva subito un intervento chirurgico SEGA-correlato. Il 94,0% aveva lesioni cutanee al basale e il 37,6% aveva angiomiolipomi renali come lesioni target (almeno un angiomiolipoma con diametro maggiore ≥ 1 cm).

La durata mediana dello studio in cieco era stata di 9,6 mesi (range: da 5,5 a 18,1) per i pazienti che ricevevano Votubia e 8,3 mesi (range: da 3,2 a 18,3) per quelli che ricevevano placebo.

I risultati hanno dimostrato che Votubia era superiore al placebo per l'endpoint primario correlato alla migliore risposta complessiva del SEGA ($p < 0,0001$). I tassi di risposta erano 34,6% (95% IC: 24,2, 46,2) per il braccio Votubia rispetto allo 0% (95% IC: 0,0, 9,0) per il braccio placebo (Tabella 6). Inoltre, tutti gli 8 pazienti nel braccio Votubia che avevano evidenza radiografica di idrocefalo al basale mostravano una diminuzione del volume ventricolare.

Ai pazienti inizialmente trattati con placebo è stato permesso di passare al trattamento con everolimus al momento della progressione del SEGA e dopo aver rilevato che il trattamento con everolimus era superiore al trattamento con placebo. Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di everolimus sono stati seguiti fino alla sospensione del medicinale o al completamento dello studio. Al momento dell'ultima analisi, la durata mediana di esposizione tra tutti questi pazienti era 204,9 settimane (range: 8,1-253,7). Il miglior tasso di risposta globale del SEGA era aumentato al 57,7% (95% IC: 47,9, 67,0) all'ultima analisi.

Durante l'intero corso dello studio nessun paziente aveva richiesto un intervento chirurgico per il SEGA.

Tabella 6 EXIST-1 - risposta SEGA

	Analisi primaria ³			Analisi finale ⁴
	Votubia N=78	Placebo N=39	Valore di p	Votubia N=111
Tasso di risposta del SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% IC	24,2 - 46,2	0,0 - 9,0		47,9 - 67,0
Migliore risposta complessiva del SEGA - (%)				
Risposta	34,6	0		57,7
Patologia stabile	62,8	92,3		39,6
Progressione	0	7,7		0
Non valutabile	2,6	0		2,7

¹ in accordo ad una revisione radiologica indipendente centralizzata

² le risposte del SEGA erano confermate da scansioni ripetute. La risposta era definita come: una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei volumi del SEGA rispetto al basale, più l'assenza di un inequivocabile peggioramento del SEGA come lesioni non target, più assenza di un nuovo SEGA di diametro maggiore ≥ 1 cm, più nessuna nuova insorgenza o peggioramento di idrocefalo

³ analisi primaria per il periodo in doppio cieco

⁴ analisi finale che include i pazienti trasferiti dal gruppo placebo; durata mediana dell'esposizione a everolimus di 204,9 settimane

Gli effetti consistenti del trattamento erano osservati tra tutti i sottogruppi valutati (per esempio uso di antiepilettici induttori enzimatici vs il non uso, sesso ed età) all'analisi primaria.

Durante il periodo in doppio cieco, la riduzione del volume del SEGA era evidente entro le 12 settimane iniziali del trattamento con *Votubia*: il 29,7% (22/74) dei pazienti aveva avuto riduzioni del volume $\geq 50\%$ e il 73,0% (54/74) presentava riduzioni del volume $\geq 30\%$. Riduzioni sostenute erano evidenti alla settimana 24, il 41,9% (31/74) dei pazienti aveva avuto riduzioni $\geq 50\%$ e il 78,4% (58/74) dei pazienti presentava riduzioni del volume del SEGA $\geq 30\%$.

Nella popolazione in studio trattata con everolimus (N=111), compresi i pazienti che erano stati trasferiti dal gruppo placebo, la risposta del tumore, iniziata già dopo 12 settimane di everolimus, era rimasta sostenuta anche nei tempi successivi. La percentuale di pazienti che aveva raggiunto almeno il 50% di riduzione del volume del SEGA era del 45,9% (45/98) e del 62,1% (41/66) alle settimane 96 e 192 dopo l'inizio del trattamento con everolimus. Ugualmente, la percentuale di pazienti che aveva raggiunto almeno il 30% di riduzione del volume del SEGA era del 71,4% (70/98) e del 77,3% (51/66) alle settimane 96 e 192 dopo l'inizio del trattamento con everolimus.

L'analisi del primo endpoint secondario chiave, la variazione nella frequenza delle crisi, è stato inconcludente; quindi nonostante sono stati osservati risultati positivi per i due successivi endpoints secondari (tempo alla progressione del SEGA e tasso di risposta della lesione cutanea) questi non potevano essere considerati formalmente statisticamente significativi.

Il tempo mediano alla progressione del SEGA basato su una valutazione radiologica centralizzata indipendente non è stato raggiunto in nessun braccio di trattamento. Le progressioni sono state osservate solo nel braccio placebo (15,4%; $p=0,0002$). I tassi stimati di pazienti liberi da progressione a 6 mesi erano del 100% per il braccio *Votubia* e dell'85,7% per il braccio placebo. Il follow-up a lungo termine dei pazienti randomizzati a ricevere everolimus e dei pazienti randomizzati a ricevere placebo ma poi trasferiti al trattamento con everolimus ha dimostrato risposte durature.

All'analisi primaria, *Votubia* ha dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nella risposta delle lesioni cutanee ($p=0,0004$), con tassi di risposta di 41,7% (95% IC: 30,2, 53,9) per il braccio *Votubia* e 10,5% (95% IC: 2,9, 24,8) per il braccio placebo. All'analisi finale, il tasso di risposta delle lesioni cutanee era aumentato al 58,1% (95% IC: 48,1 67,7).

Studio di fase II in pazienti con SEGA

E' stato condotto uno studio di fase II (Studio CRAD001C2485) prospettico, in aperto, a braccio singolo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Votubia in pazienti con SEGA. Evidenza radiologica di crescita seriale del SEGA era necessaria per l'arruolamento.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione del volume del SEGA, valutata attraverso un esame radiologico indipendente centralizzato, durante i 6 mesi di trattamento della fase principale. Dopo la fase principale di trattamento, i pazienti potevano essere arruolati nella fase di estensione durante la quale il volume del SEGA era valutato ogni 6 mesi.

In totale, 28 pazienti sono stati trattati con Votubia; l'età mediana era 11 anni (intervallo 3-34), 61% maschi, 86% di razza caucasica. Tredici pazienti (46%) avevano un SEGA secondario più piccolo, di cui 12 nel ventricolo controlaterale.

A 6 mesi il volume del SEGA primario si era ridotto rispetto al basale ($p < 0,001$ [vedere Tabella 7]). Nessun paziente ha sviluppato nuove lesioni, peggioramento dell'idrocefalo o aumento della pressione intracranica, e nessuno ha avuto bisogno di resezione chirurgica o di altre terapie per il SEGA.

Tabella 7 Variazione del volume del SEGA primario nel tempo

Volume SEGA (cm ³)	Valutazione centralizzata indipendente						
	Basale n=28	Mese 6 n=27	Mese 12 n=26	Mese 24 n=24	Mese 36 n=23	Mese 48 n=24	Mese 60 n=23
Volume tumore primario							
Media	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(deviazione standard)	(2,813)	(1,497)	(1,526)	(1,042)	(1,298)	(0,961)	(0,959)
Mediana	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Range	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 - 4,3 9
Riduzione dal basale							
Media		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(deviazione standard)		(1,433)	(1,276)	(1,994)	(1,814)	(2,267)	(2,230)
Mediana		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Range		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,8 4
Percentuale di riduzione dal basale, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
No cambio		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Aumento		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustezza e la coerenza dell'analisi primaria sono state sostenute dalla:

- variazione del volume del SEGA primario secondo la valutazione dei ricercatori locali ($p < 0,001$), con il 75,0% e il 39,3% dei pazienti che ha riportato rispettivamente riduzioni $\geq 30\%$ e $\geq 50\%$,
- variazione del volume totale del SEGA secondo la valutazione indipendente centrale ($p < 0,001$) o la valutazione dei ricercatori locali ($p < 0,001$).

Un paziente aveva soddisfatto i criteri pre-specificati per il successo del trattamento (>75% di riduzione del volume del SEGA) ed aveva temporaneamente interrotto la terapia; tuttavia, alla successiva valutazione a 4,5 mesi è stata rilevata la ricrescita del SEGA e il trattamento è stato ripreso nuovamente.

Un follow-up a lungo termine della durata di 67,8 mesi (range: da 4,7 a 83,2) ha dimostrato un'efficacia sostenuta.

Altri studi

La stomatite è la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In uno studio post-marketing a singolo braccio in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato (N=92), è stato somministrato un trattamento topico con desametasone 0,5 mg/5 ml di soluzione orale senza alcol come collutorio (4 volte al giorno per le prime 8 settimane di trattamento) alle pazienti al momento dell'inizio del trattamento con Afinitor (everolimus 10 mg/die) più examestane (25 mg/die) per ridurre l'incidenza e la gravità della stomatite. L'incidenza della stomatite di grado ≥ 2 a 8 settimane era del 2,4% (n=2/85 pazienti valutabili) che era inferiore a quanto riportato in passato. L'incidenza della stomatite di grado 1 è stata del 18,8% (n=16/85) e non sono stati riportati casi di stomatite di grado 3 o 4. Il profilo di sicurezza complessivo in questo studio è stato coerente con quello stabilito per everolimus in oncologia e nella sclerosi tuberosa (TSC), ad eccezione di un lieve aumento della frequenza di candidosi orale che è stata riportata nel 2,2% (n=2/92) delle pazienti.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Votubia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per angiomiolipoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Votubia in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con TSC associata a epilessia refrattaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, la concentrazione di picco (C_{max}) di everolimus si raggiunge in media 1 ora dopo la somministrazione di 5 e 10 mg/die di everolimus a digiuno o con uno spuntino leggero senza grassi. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Everolimus è un substrato e un moderato inibitore della Pgp.

Effetto del cibo

In soggetti sani, pasti ad alto contenuto di grassi riducevano l'esposizione sistemica di Votubia 10 mg compresse (misurata come AUC) del 22% e i picchi di concentrazione nel sangue della C_{max} del 54%. Pasti a basso contenuto di grassi riducevano l'AUC del 32% e la C_{max} del 42%.

In soggetti sani che assumono una singola dose di 9 mg (3 x 3 mg) di Votubia compresse dispersibili in sospensione, pasti ad alto contenuto di grassi riducevano l'AUC dell'11,7% e il picco di concentrazione nel sangue C_{max} del 59,8%. Pasti grassi leggeri riducevano l'AUC del 29,5% e la C_{max} del 50,2%.

Il cibo, tuttavia, non ha avuto un evidente effetto sul profilo concentrazione-tempo della fase post-assorbimento 24 ore dopo la dose di entrambi le formulazioni e i dosaggi.

Biodisponibilità relativa/bioequivalenza

In uno studio di biodisponibilità relativa, l' AUC_{0-inf} delle compresse di everolimus 5 x 1 mg quando somministrate come sospensione in acqua era equivalente a quella delle compresse di everolimus 5 x 1 mg somministrate come compresse integre e la C_{max} delle compresse di everolimus 5 x 1 mg in sospensione era del 72% di quella delle compresse di everolimus integre 5 x 1 mg.

In uno studio di bioequivalenza, l' AUC_{0-inf} della compressa dispersibile 5 mg quando somministrata come sospensione in acqua era equivalente a quella delle compresse di everolimus integre 5 x 1 mg e la C_{max} della compressa dispersibile 5 mg in sospensione era del 64% di quella delle compresse integre di everolimus 5 x 1 mg.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di everolimus, che è dipendente dalla concentrazione nel range da 5 a 5.000 ng/ml, varia da 17% a 73%. Nei pazienti oncologici trattati con Votubia 10 mg/die approssimativamente il 20% della concentrazione di everolimus nel sangue intero è confinata nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 74% nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, il V_d era 191 l nel compartimento centrale apparente e 517 l nel compartimento periferico apparente.

Studi non clinici in ratti indicano:

- Un rapido uptake di everolimus nel cervello seguito da un efflusso lento.
- Il metabolita radioattivo di [3H]everolimus non attraversa significativamente la barriera ematoencefalica.
- Una penetrazione nel cervello di everolimus dose-dipendente, che è consistente con l'ipotesi di saturazione di una pompa ad efflusso presente nelle cellule endoteliali dei capillari del cervello.
- La co-somministrazione dell'inibitore PgP, ciclosporina, aumenta l'esposizione di everolimus nella corteccia cerebrale, che è coerente con l'inibizione del PgP nella barriera ematoencefalica.

Non ci sono dati clinici sulla distribuzione di everolimus nel cervello umano. Gli studi sui ratti non hanno dimostrato la distribuzione nel cervello a seguito di somministrazioni sia per via orale sia endovenosa.

Biotrasformazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4 e della PgP. In seguito a somministrazione orale, everolimus è il principale componente circolante nel sangue umano. Sei metaboliti principali di everolimus sono stati identificati nel sangue umano, comprendenti tre metaboliti monoidrossilati, due prodotti formati per apertura idrolitica dell'anello ciclico, e una fosfatidilcolina coniugata di everolimus. Questi metaboliti sono stati identificati anche nelle specie animali utilizzate negli studi di tossicità, e hanno mostrato un'attività approssimativamente 100 volte inferiore a quella di everolimus. Everolimus è quindi considerato contribuire alla maggior parte dell'attività farmacologia complessiva.

Eliminazione

La CL/F media di everolimus dopo una dose di 10 mg/die in pazienti con tumori solidi in fase avanzata era 24,5 l/h. L'emivita media di eliminazione di everolimus è approssimativamente 30 ore.

Non sono stati condotti studi specifici di escrezione in pazienti oncologici; tuttavia, sono disponibili dati da studi in pazienti sottoposti a trapianto. In seguito alla somministrazione di una singola dose di everolimus radioattivo in combinazione con ciclosporina, l'80% della radioattività è stata ritrovata nelle feci, mentre il 5% è stata escreta nelle urine. Il prodotto d'origine non è stato rilevato nelle urine e nelle feci.

Farmacocinetica allo steady-state

Dopo somministrazione di everolimus in pazienti con tumori solidi in fase avanzata, l' $AUC_{0-\tau}$ allo steady-state è risultata proporzionale alla dose nell'intervallo di dose da 5 a 10 mg/die. Lo steady-state viene raggiunto entro 2 settimane. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Il t_{max} si raggiunge 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. Allo steady-state l' $AUC_{0-\tau}$ è significativamente correlata ai livelli ematici pre-dose.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione epatica

La sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di Votubia sono state valutate in due studi con singola dose orale di Votubia compresse in 8 e 34 soggetti adulti con funzione epatica compromessa rispetto a soggetti con una funzione epatica normale.

Nel primo studio, l' AUC media di everolimus in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) è stata doppia rispetto a quella trovata in 8 soggetti con funzione epatica normale.

Nel secondo studio condotto su 34 soggetti con compromissione epatica di vario grado, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale, si è verificato un aumento nell'esposizione di 1,6-volte, 3,3-volte e 3,6-volte ($AUC_{0-\infty}$) rispettivamente per i soggetti con lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) compromissione epatica.

Simulazioni di farmacocinetica per dosi multiple supportano le raccomandazioni sulla dose nei soggetti con compromissione epatica, in base al loro stato Child-Pugh.

Sulla base dei risultati dei due studi, è raccomandato un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione in 170 pazienti con tumori solidi in fase avanzata, non è stata notata alcuna significativa influenza della clearance della creatinina (25-178 ml/min) sulla CL/F di everolimus. La compromissione renale insorta dopo trapianto (range di clearance della creatinina: 11-107 ml/min) non ha influito sulla farmacocinetica di everolimus in pazienti trapiantati.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti con SEGA, la C_{min} di everolimus era approssimativamente proporzionale alla dose entro il range da 1,35 mg/m² a 14,4 mg/m².

Nei pazienti con SEGA, la media geometrica dei valori di C_{min} normalizzati a dose mg/m² nei pazienti con età <10 anni e 10-18 anni era più bassa rispettivamente del 54% e 40%, rispetto a quella osservata negli adulti (>18 anni di età), suggerendo che la clearance di everolimus era più alta nei pazienti più giovani. Dati limitati in pazienti di età <3 anni (n=13) indicano che la clearance normalizzata per la BSA è di circa due volte superiore nei pazienti con BSA bassa (BSA di 0,556 m²) rispetto agli adulti. Pertanto si presume che lo steady-state può essere raggiunto prima nei pazienti con età <3 anni (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sul dosaggio).

La farmacocinetica di everolimus non è stata studiata nei pazienti di età inferiore ad 1 anno di età. E' riportato comunque che l'attività del CYP3A4 è ridotta alla nascita e aumenta durante il primo anno di vita, ciò può influenzare la clearance in questa popolazione di pazienti

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione su 111 pazienti con SEGA con un'età compresa tra 1,0 e 27,4 anni (di cui 18 pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni con BSA da 0,42 m² a 0,74 m²), ha dimostrato che la clearance normalizzata per la BSA è generalmente più alta nei pazienti più giovani. Simulazioni su un modello farmacocinetico di popolazione hanno dimostrato che una dose iniziale di 7 mg/m² sarebbe necessaria per raggiungere la C_{min} nel range da 5 a 15 ng/ml nei pazienti di età inferiore a 3 anni di età. Una dose iniziale più alta di 7 mg/m² è quindi raccomandata per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni con SEGA (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Da una valutazione della farmacocinetica di popolazione in pazienti oncologici, non è stata notata alcuna significativa influenza dell'età (27-85 anni) sulla clearance orale di everolimus.

Etnicità

In pazienti oncologici giapponesi e caucasici, con analoga funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) è simile. Da un'analisi della farmacocinetica di popolazione, la clearance orale (CL/F) è, in media, del 20% superiore nei pazienti di razza nera sottoposti a trapianto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo non-clinico di sicurezza di everolimus è stato valutato nel topo, nel ratto, nel maialino, nella scimmia e nel coniglio. I principali organi bersaglio identificati in diverse specie animali sono stati gli organi riproduttivi maschili e femminili (degenerazione tubulare testicolare, contenuto spermatico ridotto nell'epididimo ed atrofia dell'utero); i polmoni (aumento dei macrofagi alveolari) nel ratto e nel topo; il pancreas (degranulazione e vacuolizzazione delle cellule esocrine rispettivamente nella scimmia e nel maialino, e degenerazione delle cellule delle isole nella scimmia), e gli occhi (opacità della linea di sutura lenticolare anteriore) solo nel ratto. Variazioni renali di minore entità sono state osservate nel ratto (esacerbazione della lipofuscina correlata con l'età nell'epitelio tubulare, aumenti in idronefrosi) e nel topo (esacerbazione delle lesioni di fondo). Non vi è stata indicazione di tossicità renale nella scimmia o nel maialino.

Malattie di fondo verificatesi spontaneamente (miocardite cronica nel ratto, infezione plasmatica e cardiaca da Coxsackie virus nella scimmia, infestazione coccidiale del tratto gastrointestinale nel maialino, lesioni cutanee nel topo e nella scimmia) sembrano esacerbate dal trattamento con everolimus. Tali evidenze sono state di solito osservate in presenza di livelli di esposizione sistemica nell'intervallo terapeutico o al di sopra, ad eccezione del ratto, dove, a causa di una elevata distribuzione tissutale, tali evidenze insorgono al di sotto dell'esposizione terapeutica.

In uno studio sulla fertilità maschile nel ratto, la morfologia testicolare è stata influenzata a dosi pari a 0,5 mg/kg o superiori e la motilità degli spermatozoi, la conta spermatica, e i livelli di testosterone nel plasma risultavano ridotti a 5 mg/kg, valore che si colloca nell'ambito dell'intervallo di esposizione terapeutica e che comporta una riduzione della fertilità maschile. C'è stata evidenza di reversibilità.

In studi sulla riproduttività condotti sugli animali, non vi è stata una variazione della fertilità femminile. Comunque, dosi orali di everolimus $\geq 0,1$ mg/kg in ratti femmine (approssimativamente 4% dell'AUC_{0-24h} in pazienti in trattamento con la dose giornaliera di 10 mg) avevano determinato un aumento nella perdita di embrioni pre-impianati.

Everolimus attraversa la placenta e si è dimostrato tossico nei confronti del feto. Nel ratto, everolimus ha causato embriotossicità e tossicità fetale, manifestata come mortalità e ridotto peso fetale in presenza di esposizione sistemica al di sotto dell'intervallo terapeutico. L'incidenza di modificazioni scheletriche e delle malformazioni a 0,3 e 0,9 mg/kg (schisi dello sterno) è aumentata. Nei conigli, l'embriotossicità si è manifestata con un aumento del riassorbimento ritardato.

Negli studi di tossicità in ratti giovani, la tossicità sistemica ha compreso ridotto accrescimento del peso corporeo, consunzione, e ritardato conseguimento di alcuni parametri dello sviluppo, con completo o parziale recupero dopo l'interruzione del trattamento. Con la possibile eccezione dell'effetto sul cristallino specifico nei ratti (al quale gli animali giovani sembrano essere più sensibili), sembra che non vi sia una differenza significativa nella sensibilità degli animali giovani alle reazioni avverse di everolimus rispetto agli animali adulti. Uno studio di tossicità nelle scimmie giovani non ha mostrato alcuna tossicità rilevante.

Gli studi sulla genotossicità, che valutano tutti gli aspetti principali di genotossicità, non hanno mostrato evidenza di attività clastogenica o mutagenica. La somministrazione di everolimus per un periodo massimo di 2 anni non ha indicato alcun potenziale oncogeno nel topo e nel ratto fino a dosi più elevate corrispondenti rispettivamente a 4,3 e 0,2 volte l'esposizione sistemica prevista in clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene (E321)
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Crospovidone tipo A
Lattosio anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/poliammide/alluminio/PVC divisibile per dose unitaria contenente 10 x 1 compresse.

Votubia 2,5 mg compresse

Confezioni contenenti 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 compresse.

Votubia 5 mg compresse

Confezioni contenenti 30 x 1 o 100 x 1 compresse.

Votubia 10 mg compresse

Confezioni contenenti 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il grado di assorbimento di everolimus in caso di esposizione topica non è noto. Pertanto si consiglia agli utilizzatori di evitare il contatto con la sospensione. Le mani devono essere lavate accuratamente prima e dopo la preparazione della sospensione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Votubia 2,5 mg compresse

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg compresse

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg compresse

EU/1/11/710/006-008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Settembre 2011

Data del rinnovo più recente: 23 Luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Votubia 1 mg compresse dispersibili
Votubia 2 mg compresse dispersibili
Votubia 3 mg compresse dispersibili
Votubia 5 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Votubia 1 mg compresse dispersibili

Ogni compressa dispersibile contiene 1 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa dispersibile contiene 0,98 mg di lattosio.

Votubia 2 mg compresse dispersibili

Ogni compressa dispersibile contiene 2 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa dispersibile contiene 1,96 mg di lattosio.

Votubia 3 mg compresse dispersibili

Ogni compressa dispersibile contiene 3 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa dispersibile contiene 2,94 mg di lattosio.

Votubia 5 mg compresse dispersibili

Ogni compressa dispersibile contiene 5 mg di everolimus.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa dispersibile contiene 4,90 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

Votubia 1 mg compresse dispersibili

Compresse leggermente giallastre, rotonde, piatte approssimativamente di 7,1 mm di diametro, con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso "D1" su un lato e "NVR" sull'altro.

Votubia 2 mg compresse dispersibili

Compresse leggermente giallastre, rotonde, piatte approssimativamente di 9,1 mm di diametro, con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso "D2" su un lato e "NVR" sull'altro.

Votubia 3 mg compresse dispersibili

Compresse leggermente giallastre, rotonde, piatte approssimativamente di 10,1 mm di diametro, con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso “D3” su un lato e “NVR” sull’altro.

Votubia 5 mg compresse dispersibili

Compresse leggermente giallastre, rotonde, piatte approssimativamente di 12,1 mm di diametro, con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso “D5” su un lato e “NVR” sull’altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Crisi epilettiche refrattarie associate a complesso sclerosi tuberosa (TSC)

Votubia è indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti dai 2 anni di età in su con crisi epilettiche focali refrattarie, con o senza generalizzazione secondaria, associate a TSC.

Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA) associato a TSC

Votubia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con SEGA associato a TSC che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico.

L’evidenza è basata sull’analisi della variazione di volume del SEGA. Ulteriore beneficio clinico, come il miglioramento dei sintomi correlati alla malattia, non è stato dimostrato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Votubia deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti con TSC e nel monitoraggio della terapia farmacologica.

Posologia

Per ottenere un effetto terapeutico ottimale può essere necessaria un’accurata titolazione della dose. Le dosi tollerabili ed efficaci variano da paziente a paziente. La terapia concomitante con antiepilettici può influire sul metabolismo di everolimus e può contribuire a questa variabilità (vedere paragrafo 4.5).

Il dosaggio è calcolato individualmente sull’Area di Superficie Corporea (BSA) usando la formula di Dubois, dove il peso (W) è in chilogrammi e l’altezza (H) in centimetri:

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

Dose iniziale e concentrazione minima target nei SEGA associati con TSC

La dose iniziale raccomandata di Votubia per il trattamento di pazienti con SEGA è 4,5 mg/m². Una dose iniziale più alta di 7 mg/m² è raccomandata per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni sulla base di simulazioni di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Per raggiungere la dose di Votubia desiderata, possono essere combinati diversi dosaggi delle compresse dispersibili di Votubia.

Le raccomandazioni posologiche nei pazienti pediatrici con SEGA sono corrispondenti a quelle per la popolazione adulta con SEGA ad eccezione dei pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni e in quelli con compromissione epatica (vedere paragrafo “Compromissione epatica” di seguito e nel paragrafo 5.2).

Dose iniziale e concentrazione minima target nelle crisi epilettiche refrattarie associate a TSC

La dose iniziale raccomandata per Votubia per il trattamento di pazienti con crisi epilettiche è riportata in Tabella 1. Per raggiungere la dose di Votubia desiderata, possono essere combinati diversi dosaggi delle compresse dispersibili di Votubia.

Tabella 1 Dose iniziale di Votubia nelle crisi epilettiche refrattarie associate a TSC

Età	Dose iniziale senza co-somministrazione dell'induttore CYP3A4/PgP	Dose iniziale con co-somministrazione dell'induttore CYP3A4/PgP
<6 anni	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 anni	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Le raccomandazioni per la dose nei pazienti pediatrici con crisi epilettiche sono consistenti con quelle per la popolazione adulta, eccetto per i pazienti nella fascia di età compresa tra i 2 e meno di 6 anni (vedere Tabella 1 sopra) e per quelli con compromissione epatica (vedere paragrafo “Compromissione epatica” di seguito e il paragrafo 5.2).

Monitoraggio della dose

Le concentrazioni minime di everolimus nel sangue intero devono essere valutate almeno 1 settimana dopo l'inizio del trattamento. La dose deve essere titolata per ottenere concentrazioni minime da 5 a 15 ng/ml. La dose può essere aumentata per raggiungere una concentrazione minima più alta entro il range terapeutico per ottenere l'efficacia ottimale, a condizione che sia tollerata.

Titolazione

Il dosaggio individualizzato deve essere titolato aumentando la dose con incrementi da 1 a 4 mg per raggiungere la concentrazione target minima per una risposta clinica ottimale. L'efficacia, la sicurezza, il trattamento concomitante e la concentrazione minima in vigore devono essere considerati quando si programma la titolazione della dose. La titolazione della dose individualizzata può essere basata su una semplice proporzione:

$$\text{Nuova dose di everolimus} = \text{dose in vigore} \times (\text{concentrazione target} / \text{concentrazione in vigore})$$

Ad esempio, la dose in vigore in un paziente sulla base della BSA è 4 mg con una concentrazione allo steady-state di 4 ng/ml. Al fine di raggiungere una concentrazione target sopra il limite inferiore della C_{min} di 5 ng/ml, ad esempio 8 ng/ml, la nuova dose di everolimus dovrebbe essere di 8 mg (con un incremento di 4 mg dalla dose giornaliera in vigore).

Monitoraggio a lungo termine

Per pazienti con SEGA associato a TSC, il volume del SEGA deve essere valutato approssimativamente 3 mesi dopo l'inizio della terapia con Votubia, con successivi aggiustamenti della dose tenendo in considerazione le variazioni in volume del SEGA, le corrispondenti concentrazioni minime, e la tollerabilità.

Per pazienti con SEGA associato a TSC e pazienti con crisi epilettiche refrattarie associate a TSC, quando è stata raggiunta una dose stabile, le concentrazioni minime devono essere monitorate ogni 3-6 mesi nei pazienti che subiscono modifiche della BSA, o ogni 6-12 mesi nei pazienti con una BSA stabile, per tutta la durata del trattamento.

Il trattamento deve essere continuato fino a quando si osserva un beneficio clinico o la tossicità non diventa intollerabile.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma deve assumere la dose successiva abituale prescritta.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse

La gestione delle sospette reazioni avverse gravi o intollerabili può richiedere una riduzione della dose e/o la temporanea interruzione della terapia con Votubia. Per reazioni avverse di Grado 1, generalmente non è richiesto un aggiustamento della dose. Se è richiesta una riduzione della dose, la dose raccomandata è circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Per riduzioni di dose al di sotto del più basso dosaggio disponibile, deve essere considerato un trattamento a giorni alterni.

La Tabella 2 riassume le raccomandazioni per un aggiustamento della dose per specifiche reazioni avverse (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 2 Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose di Votubia

Reazione avversa	Gravità¹	Aggiustamento della dose di Votubia
Polmonite non infettiva	Grado 2	Considerare l'interruzione della terapia fino al miglioramento dei sintomi a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Sospendere il trattamento se non c'è un recupero entro 4 settimane.
	Grado 3	Interrompere Votubia fino a che i sintomi ritornino a Grado ≤ 1 . Considerare la ripresa della terapia con Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
Stomatite	Grado 2	Temporanea interruzione della somministrazione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia alla stessa dose. Se la stomatite ritorna a Grado 2, interrompere la somministrazione della dose fino al raggiungimento del Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 3	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
Altre tossicità non-ematologiche (esclusi eventi metabolici)	Grado 2	Se la tossicità è tollerabile, non è richiesto un aggiustamento della dose. Se la tossicità diventa intollerabile, interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia alla stessa dose. Se la tossicità ritorna a Grado 2, interrompere Votubia fino al recupero a Grado ≤ 1 . Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 3	Interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤ 1 . Considerare la ripresa della terapia con Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia.
	Grado 4	Sospendere Votubia.

Eventi metabolici (per esempio iperglicemia, dislipidemia)	Grado 2	Non è richiesto un aggiustamento della dose.
	Grado 3	Temporanea interruzione della dose. Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
Trombocitopenia	Grado 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia alla stessa dose.
	Grado 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
Neutropenia	Grado 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$)	Non è richiesto un aggiustamento della dose.
	Grado 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia alla stessa dose.
	Grado 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$)	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
Neutropenia febbrile	Grado 3	Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/L$) e assenza di febbre. Riprendere Votubia ad una dose di circa il 50% della dose giornaliera precedentemente somministrata.
	Grado 4	Sospendere Votubia.
¹ Classificazione in base ai National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3,0		

Monitoraggio terapeutico del farmaco

E' necessario un monitoraggio terapeutico delle concentrazioni ematiche di everolimus utilizzando un saggio validato. Le concentrazioni minime devono essere valutate almeno 1 settimana dopo la dose iniziale, dopo ogni modifica della dose o della forma farmaceutica dopo l'inizio o la modifica della somministrazione concomitante di inibitori del CYP3A4 (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5) o dopo ogni modifica dello stato della funzionalità epatica (Child-Pugh) (vedere "Compromissione epatica" nel paragrafo 5.2). Le concentrazioni minime devono essere valutate da 2 a 4 settimane dopo l'inizio o dopo la modifica della somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) dal momento che deve essere considerato il tempo di degradazione naturale degli enzimi indotti. Quando possibile, devono essere usati lo stesso saggio e lo stesso laboratorio per il monitoraggio terapeutico durante il trattamento.

Passaggio tra le forme farmaceutiche

Votubia è disponibile in 2 forme farmaceutiche: compresse e compresse dispersibili. Votubia compresse e Votubia compresse dispersibili **non** sono interscambiabili. Le due forme farmaceutiche non devono essere combinate per raggiungere la dose desiderata. Deve essere usata uniformemente la stessa forma farmaceutica, come appropriato per l'indicazione trattata.

Per il passaggio tra le forme farmaceutiche, la dose deve essere aggiustata per essere la più vicina al dosaggio in milligrammi della nuova forma farmaceutica e la concentrazione minima di everolimus deve essere valutata almeno 1 settimana dopo (vedere sopra "Monitoraggio terapeutico del farmaco").

Categorie particolari di pazienti

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Pazienti di età <18 anni:

Votubia non è raccomandato per i pazienti di età <18 anni con SEGA o crisi epilettiche refrattarie e compromissione epatica.

Pazienti di età ≥18 anni:

- Compromissione epatica lieve (Child-Pugh A): 75% della dose di partenza raccomandata calcolata sulla base della BSA (arrotondata al dosaggio più vicino)
- Compromissione epatica moderata (Child-Pugh B): 50% della dose di partenza raccomandata calcolata sulla base della BSA (arrotondata al dosaggio più vicino)
- Compromissione epatica grave (Child-Pugh C): *Votubia* è raccomandato solo se il beneficio desiderato supera il rischio. In questo caso, non deve essere superato il 25% della dose calcolata sulla base della BSA (arrotondata al dosaggio più vicino).

Le concentrazioni minime di everolimus nel sangue devono essere valutate almeno 1 settimana dopo ogni modifica dello stato della funzionalità epatica (Child-Pugh).

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e il profilo farmacocinetico di *Votubia* nei bambini al di sotto di 1 anno di età con TSC associato a SEGA non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

La sicurezza, l'efficacia e il profilo farmacocinetico di *Votubia* nei bambini di età inferiore ai 2 anni con TSC e crisi epilettiche refrattarie non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

I risultati degli studi clinici non hanno dimostrato un effetto di *Votubia* sulla crescita e sullo sviluppo puberale.

Modo di somministrazione

Votubia deve essere somministrato per via orale una volta al giorno alla stessa ora, o con il cibo o senza cibo ma sempre allo stesso modo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse dispersibili di *Votubia* devono essere assunte solo come sospensione e non devono essere deglutite intere, masticate o frantumate. La sospensione può essere preparata o in una siringa per uso orale o in un piccolo bicchiere. Si deve avere cura di assicurarsi che l'intera dose sia stata ingerita.

La sospensione deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione. Se non somministrata entro 30 minuti dalla preparazione quando si usa la siringa per uso orale o 60 minuti quando si usa un piccolo bicchiere, la sospensione deve essere eliminata e deve essere preparata una nuova sospensione (vedere paragrafo 6.3). Come diluente può essere usata solo acqua.

Per ulteriori dettagli sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della rapamicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Polmonite non infettiva

La polmonite non infettiva è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, everolimus incluso. La polmonite non infettiva (compresa la malattia polmonare interstiziale) è stata descritta molto comunemente nei pazienti con carcinoma renale avanzato trattati con everolimus (vedere paragrafo 4.8). Alcuni casi sono stati gravi e, in rare occasioni, è stato riportato esito fatale. Una diagnosi di polmonite non infettiva deve essere presa in considerazione nei pazienti che manifestano segni respiratori non specifici e sintomi quali ipossia, versamento pleurico, tosse o dispnea per i quali siano state escluse, dopo appropriate analisi, cause infettive, neoplastiche e altre motivazioni non correlate al farmaco. Le infezioni opportunistiche come la polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) devono essere escluse nella diagnosi differenziale di polmonite non infettiva (vedere paragrafo "Infezioni" di seguito). I pazienti devono essere avvisati di riportare prontamente ogni sintomo respiratorio nuovo o in peggioramento.

I pazienti che presentano modificazioni radiologiche indicative di una polmonite non infettiva ed hanno pochi sintomi o nessun sintomo possono continuare la terapia con Votubia senza aggiustare la dose. Se i sintomi sono moderati, l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione fino al miglioramento dei sintomi. Può essere necessario l'uso di corticosteroidi. Votubia può essere reintrodotta a una dose giornaliera approssimativamente più bassa del 50% della dose precedentemente somministrata.

Per i casi dove i sintomi di polmonite non infettiva sono gravi, la terapia con Votubia deve essere interrotta e l'uso di corticosteroidi può essere necessario fino alla scomparsa dei sintomi clinici. Votubia può essere reintrodotta a una dose giornaliera approssimativamente più bassa del 50% della dose precedentemente somministrata secondo le condizioni cliniche individuali.

Per i pazienti che richiedono l'uso di corticosteroidi per il trattamento della polmonite non infettiva, può essere considerata una profilassi per la polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP).

Infezioni

Everolimus ha proprietà immunosoppressive e può predisporre i pazienti ad infezioni batteriche, micotiche, virali o da protozoi, comprese infezioni con patogeni opportunistici (vedere paragrafo 4.8). In pazienti in trattamento con everolimus sono state descritte infezioni localizzate e sistemiche, compresa la polmonite, altre infezioni batteriche, infezioni micotiche invasive, come aspergillosi, candidosi o polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) e infezioni virali compresa la riattivazione del virus dell'epatite B. Alcune di queste infezioni sono state gravi (es. portando a sepsi [incluso lo shock settico], insufficienza respiratoria o epatica) e occasionalmente fatali in pazienti adulti e pediatrici (vedere paragrafo 4.8).

I medici e i pazienti devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di infezioni con Votubia. Infezioni preesistenti devono essere trattate in modo appropriato e devono essere completamente risolte prima di iniziare il trattamento con Votubia. Durante il trattamento con Votubia è necessario prestare attenzione ai sintomi e ai segni di un'infezione; se viene diagnosticata un'infezione deve essere intrapreso prontamente un trattamento appropriato ed è necessario considerare la sospensione o l'interruzione di Votubia.

Se viene diagnosticata un'infezione micotica sistemica invasiva, il trattamento con Votubia deve essere prontamente e permanentemente interrotto e il paziente deve essere trattato con una terapia antifungina appropriata.

In pazienti in trattamento con everolimus, sono stati riportati casi di polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), alcuni con esito fatale. La PJP/PCP può essere associata con l'uso concomitante di corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi. La profilassi della PJP/PCP deve essere considerata quando è richiesto l'uso concomitante di corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi comprendenti, ma non limitati a, anafilassi, dispnea, vampate, dolore al torace o angioedema (es. gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) sono state osservate con everolimus (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

I pazienti che assumono ACE-inibitori come terapia concomitante (ad esempio ramipril) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Stomatite

La stomatite, comprese le ulcerazioni della bocca e le mucositi del cavo orale, è la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). La stomatite si verifica soprattutto nelle prime 8 settimane di trattamento. Uno studio a singolo braccio in pazienti in postmenopausa affette da carcinoma mammario trattate con Afinitor (everolimus) e exemestane ha evidenziato che una soluzione orale con corticosteroide senza alcol, somministrata come collutorio durante le prime 8 settimane di trattamento, può ridurre l'incidenza e la gravità della stomatite (vedere paragrafo 5.1). La gestione della stomatite può quindi comprendere l'uso terapeutico e/o la profilassi (in adulti) con trattamenti topici, come una soluzione orale con corticosteroide senza alcol in collutorio. Comunque devono essere evitati prodotti contenenti alcol, perossido di idrogeno, prodotti iodati e derivati del timo perché possono peggiorare la condizione. È raccomandato il monitoraggio e il trattamento delle infezioni fungine, in particolare nei pazienti trattati con medicinali a base di steroidi. Non devono essere usati agenti antifungini se non è stata diagnosticata un'infezione micotica (vedere paragrafo 4.5).

Emorragia

Sono stati riportati casi gravi di emorragia, alcuni con esito fatale, in pazienti trattati con everolimus nelle indicazioni oncologiche. Non sono stati riportati casi gravi di emorragia renale nell'indicazione per la TSC.

Deve essere usata cautela nei pazienti in trattamento con Votubia, in particolare durante l'uso concomitante con sostanze attive note per influenzare la funzione delle piastrine o che possono aumentare il rischio di emorragia in pazienti con anamnesi di disturbi emorragici. Gli operatori sanitari e i pazienti devono prestare attenzione a segni e sintomi di sanguinamento durante il periodo di trattamento, specialmente se i fattori di rischio per l'emorragia sono combinati.

Eventi di insufficienza renale

Casi di insufficienza renale (compresa insufficienza renale acuta), alcuni con esito fatale, sono stati osservati in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità renale dei pazienti deve essere monitorata in particolare quando i pazienti hanno fattori di rischio aggiuntivi che possono compromettere ulteriormente la funzionalità renale.

Analisi di laboratorio e monitoraggio

Funzione renale

Aumenti della creatinina sierica, generalmente lievi, e della proteinuria sono stati riportati in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzione renale, includendo la misurazione dei livelli di azoto ureico ematico (BUN), delle proteine urinarie o della creatinina sierica, prima di iniziare la terapia con Votubia e periodicamente durante la terapia.

Glicemia

Casi di iperglicemia sono stati riportati in pazienti in trattamento con Votubia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno prima di iniziare la terapia con Votubia e periodicamente durante la terapia. Si raccomanda un monitoraggio più frequente quando Votubia è somministrato contemporaneamente con altri medicinali che possono indurre iperglicemia. Quando possibile è necessario raggiungere un controllo ottimale della glicemia prima di trattare un paziente con Votubia.

Lipidi

Casi di dislipidemia (comprendenti ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia) sono stati riportati in pazienti in trattamento con Votubia. Si raccomanda inoltre un controllo del colesterolo e dei trigliceridi prima dell'inizio della terapia con Votubia e in seguito periodicamente, così come una gestione con appropriata terapia farmacologica.

Parametri ematologici

Riduzioni dell'emoglobina, dei linfociti, dei neutrofili e delle piastrine sono state riportate in pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la conta ematica completa prima di iniziare la terapia con Votubia e periodicamente durante la terapia.

Interazioni

La co-somministrazione con inibitori e induttori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (PgP), deve essere evitata. Se la co-somministrazione di un **moderato** inibitore o di un induttore del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, possono essere necessari aggiustamenti della dose di Votubia (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con **potenti** inibitori del CYP3A4 aumenta drammaticamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus (vedere paragrafo 4.5). Attualmente non ci sono dati sufficienti per permettere raccomandazioni sulla dose in questa situazione. Quindi, il trattamento concomitante di Votubia con **potenti** inibitori non è raccomandato.

E' necessario prestare cautela quando Votubia è assunto in combinazione con substrati del CYP3A4 con uno stretto indice terapeutico somministrati oralmente a causa del potenziale di interazione tra farmaci. Se Votubia è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati oralmente con uno stretto indice terapeutico (ad es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina, derivati degli alcaloidi dell'ergot o carbamazepina), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 somministrato oralmente (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Votubia non è raccomandato per l'uso in pazienti:

- **di età ≥ 18 anni con SEGA o crisi epilettiche refrattarie** e concomitante compromissione epatica grave (Child-Pugh C) a meno che il potenziale beneficio non superi il rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).
- **di età < 18 anni con SEGA o crisi epilettiche refrattarie** e concomitante compromissione epatica (Child-Pugh A, B and C) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vaccinazioni

Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi durante il trattamento con Votubia (vedere paragrafo 4.5). Per i pazienti pediatrici che non richiedono un trattamento immediato, è consigliato il completamento del ciclo di vaccinazioni raccomandate nell'infanzia con virus vivi prima di iniziare la terapia in accordo alle linee guida di trattamento locali.

Complicazioni nella guarigione delle ferite

Una rallentata guarigione delle ferite è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, Votubia incluso. Pertanto l'utilizzo di Votubia nel periodo peri-chirurgico deve essere effettuato con cautela.

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4, e anche un substrato e un moderato inibitore della PgP. Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di everolimus possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la PgP. *In vitro*, everolimus è un inibitore competitivo del CYP3A4 e un inibitore misto del CYP2D6.

Interazioni note e teoriche con selezionati inibitori e induttori del CYP3A4 e della PgP sono elencate nella Tabella 3 sotto riportata.

Inibitori del CYP3A4 e della PgP che aumentano le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono inibitori del CYP3A4 o della PgP possono aumentare le concentrazioni ematiche di everolimus diminuendo il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Induttori del CYP3A4 e della PgP che diminuiscono le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono induttori del CYP3A4 o della PgP possono diminuire le concentrazioni ematiche di everolimus aumentando il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Tabella 3 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanze attive per tipo d'interazione	Interazione - Modifica di AUC/C_{max} di everolimus Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione	
Potenti inibitori di CYP3A4/PgP			
Ketoconazolo	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 15,3 (intervallo 11,2-22,5) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 4,1 (intervallo 2,6-7,0)	Il trattamento concomitante di Votubia con potenti inibitori non è raccomandato.	
Itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo	Non studiata. Atteso un forte aumento della concentrazione di everolimus.		
Telitromicina, claritromicina			
Nefazodone			
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir			
Moderati inibitori di CYP3A4/PgP			
Eritromicina	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 4,4 (intervallo 2,0-12,6) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,0 (intervallo 0,9-3,5)	Usare cautela quando la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o della PgP non può essere evitata. Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un moderato inibitore del CYP3A4 o della PgP, ridurre la dose giornaliera approssimativamente del 50%. Una ulteriore riduzione della dose può essere necessaria per gestire le reazioni avverse (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4). Le concentrazioni minime di everolimus devono essere valutate almeno 1 settimana dopo l'aggiunta di un moderato inibitore di CYP3A4 o PgP. Se il moderato inibitore viene interrotto deve essere considerato un periodo di washout di almeno 2-3 giorni (tempo medio di eliminazione per gli inibitori moderati più comuni) prima di ritornare alla dose di Votubia usata precedentemente alla co-somministrazione. Le concentrazioni minime di everolimus devono essere valutate almeno 1 settimana dopo (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).	
Imatinib	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,7 Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,2		
Verapamil	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,5 (intervallo 2,2-6,3) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,3 (intervallo 1,3-3,8)		
Ciclosporina orale	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,7 (intervallo 1,5-4,7) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 1,8 (intervallo 1,3-2,6)		
Fluconazolo	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.		
Diltiazem			
Dronedarone			
Amprenavir, fosamprenavir	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.		
Succo di pompelmo o altri cibi che influenzano CYP3A4/PgP	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione (l'effetto varia grandemente).		La combinazione deve essere evitata.
Potenti e moderati induttori del CYP3A4			

<p>Rifampicina</p>	<p>Riduzione dell'AUC del 63% (intervallo 0-80%) Riduzione della C_{max} del 58% (intervallo 10-70%)</p>	<p>Evitare l'uso concomitante con potenti induttori del CYP3A4.</p> <p>Pazienti con SEGA che ricevono un trattamento concomitante con potenti induttori del CYP3A4 possono richiedere un aumento della dose di Votubia per ottenere la stessa esposizione dei pazienti non trattati con potenti induttori. Il dosaggio deve essere titolato per ottenere concentrazioni minime di 5-15 ng/ml come descritto di seguito.</p> <p>Pazienti con crisi epilettiche che ricevono un trattamento concomitante con potenti induttori del CYP3A4 (come i medicinali antiepilettici induttori enzimatici carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) all'inizio del trattamento con everolimus richiedono un aumento della dose iniziale per raggiungere la concentrazione minima di 5 - 15 ng/ml (vedere Tabella 1).</p> <p>Per i pazienti che non ricevono un trattamento concomitante con potenti induttori all'inizio del trattamento con everolimus, la co-somministrazione può richiedere un aumento della dose di Votubia. Se le concentrazioni sono inferiori a 5 ng/ml, la dose giornaliera può essere aumentata con incrementi da 1 a 4 mg, controllando il livello minimo e valutando la tollerabilità prima di aumentare la dose.</p> <p>L'aggiunta di un altro concomitante potente induttore del CYP3A4 può non richiedere un ulteriore aggiustamento della dose. Valutare il livello minimo di everolimus 2 settimane dopo l'inizio dell'ulteriore induttore. Aggiustare la dose con incrementi da 1 a 4 mg come necessario per mantenere la concentrazione minima target.</p> <p>L'interruzione di uno dei diversi potenti induttori del CYP3A4 può non richiedere un aggiustamento della dose. Valutare il livello minimo di everolimus 2 settimane dopo l'interruzione di uno dei diversi</p>
---------------------------	--	--

Desametasone	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	potenti induttori di CYP3A4. Se tutti i potenti induttori vengono interrotti, va considerato un periodo di washout di almeno 3-5 giorni (tempo ragionevole per la de-induzione significativa dell'enzima) prima di ritornare alla dose di Votubia usata precedentemente alla co-somministrazione. Le concentrazioni minime di everolimus devono essere rivalutate da 2 a 4 settimane dopo, dal momento che va preso in considerazione il tempo di degradazione naturale degli enzimi indotti (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).
Medicinali antiepilettici (come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina)	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Efavirenz, nevirapina	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione.	Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni non devono essere utilizzate durante il trattamento con everolimus.

Agenti la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da everolimus

Sulla base di risultati *in vitro*, è improbabile che le concentrazioni sistemiche ottenute dopo dosi orali giornaliere di 10 mg determinino un'inibizione della PgP, del CYP3A4 e del CYP2D6. Tuttavia, una inibizione del CYP3A4 e della PgP nell'intestino non può essere esclusa. Uno studio di interazione su soggetti sani ha dimostrato che la co-somministrazione di una dose orale di midazolam, un substrato sensibile validato del CYP3A, e di everolimus ha portato ad un aumento del 25% della C_{max} di midazolam e un aumento del 30% della $AUC_{(0-\infty)}$ di midazolam. E' probabile che l'effetto sia causato dall'inibizione del CYP3A4 intestinale da parte di everolimus. Quindi everolimus può influenzare la biodisponibilità di substrati del CYP3A4 co-somministrati oralmente. Tuttavia, non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di substrati del CYP3A4 somministrati oralmente (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio EXIST-3 (studio CRAD001M2304) everolimus ha aumentato le concentrazioni pre-dose dei medicinali antiepilettici (AEDs) carbamazepina, clobazam e il suo metabolita N-desmetilclobazam di circa il 10%. L'aumento delle concentrazioni pre-dose di questi medicinali antiepilettici può non essere clinicamente significativo ma può essere preso in considerazione un aggiustamento della dose dei medicinali antiepilettici con un ristretto indice terapeutico, ad es. carbamazepina. Everolimus non ha avuto alcun impatto sulle concentrazioni pre-dose di medicinali antiepilettici che sono substrati di CYP3A4 (clonazepam, diazepam, felbamato e zonisamide).

Uso concomitante con gli inibitori dell'ACE

I pazienti che assumono ACE-inibitori come terapia concomitante (ad esempio ramipril) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Dieta chetogenica concomitante

L'effetto di una dieta chetogenica può essere mediato attraverso l'inibizione di mTOR. In assenza di dati clinici, non può essere esclusa la possibilità di un effetto additivo sugli eventi avversi quando everolimus è dato in combinazione con una dieta chetogenica.

Vaccinazioni

Votubia può influenzare la risposta immunitaria alle vaccinazioni e, quindi, le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con Votubia possono essere meno efficaci. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato durante il trattamento con Votubia. Esempi di vaccini vivi sono i seguenti: influenza intranasale, morbillo, parotite, rosolia, polio orale, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), febbre gialla, varicella, e TY21a tifoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo contraccettivo di elevata efficacia (per esempio metodo ormonale di controllo delle nascite non contenente estrogeni per via orale, iniezione o impianto, contraccettivi a base di progesterone, isterectomia, legatura delle tube, astinenza completa, metodi di barriera, dispositivo intrauterino [IUD], e/o sterilizzazione femminile/maschile) durante l'utilizzo di everolimus, e fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento.

Ai pazienti di sesso maschile non deve essere proibito concepire dei figli.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di everolimus in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva inclusa embriotossicità e fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Everolimus non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se everolimus sia escreto nel latte umano. Tuttavia, nei ratti, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, le donne in trattamento con everolimus non devono allattare al seno durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota, tuttavia in pazienti femmine è stata osservata amenorrea secondaria associata a squilibrio del rapporto ormone luteinizzante(LH)/ormone follicolo-stimolante (FSH) (vedere anche paragrafo 5.3 per le osservazioni precliniche sui sistemi riproduttivi maschile e femminile). Sulla base di evidenze non-cliniche, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con everolimus (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Votubia altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di essere prudenti quando guidano o usano macchinari se accusano stanchezza durante il trattamento con Votubia.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Tre studi registrativi randomizzati di fase III, in doppio cieco versus placebo, comprendenti periodi di trattamento in doppio cieco e in aperto ed uno studio di fase II non randomizzato, in aperto a braccio singolo, hanno contribuito a definire il profilo di sicurezza di Votubia (n=612, inclusi 409 pazienti con età <18 anni, durata di esposizione mediana 36,8 mesi [range 0,5-83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** questo era uno studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III che confrontava everolimus come trattamento aggiuntivo con bassa e alta esposizione (livello minimo [LT] range di 3-7 ng/ml [n=117] e livello massimo [HT] range di 9-15 ng/ml [n=130]) verso placebo (n=119), in pazienti con TSC e crisi epilettiche refrattarie focali in trattamento con 1-3 medicinali antiepilettici. La durata mediana del periodo in doppio cieco è stata di 18 settimane. La durata mediana dell'esposizione cumulativa a Votubia (361 pazienti che hanno preso almeno una dose di everolimus) è stata di 30,4 mesi (range: 0,5-48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** questo era uno studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III con everolimus (n=79) verso placebo (n=39) in pazienti con TSC più angiomiolipoma renale (n=113) o con linfangioleiomiomatosi sporadica (LAM) più angiomiolipoma renale (n=5). La durata mediana del trattamento in cieco è stata di 48,1 settimane (range da 2 a 115) per i pazienti che hanno ricevuto Votubia e 45,0 settimane (range da 9 a 115) per quelli che hanno ricevuto placebo. La durata mediana dell'esposizione cumulativa a Votubia (112 pazienti che hanno assunto almeno una dose di everolimus) è stata di 46,9 mesi (range 0,5-63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** questo era uno studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato, di fase III con everolimus (n=78) verso placebo (n=39) in pazienti con TSC e SEGA indipendentemente dall'età. La durata mediana del trattamento in cieco è stata di 52,2 settimane (range da 24 a 89) per i pazienti che hanno ricevuto Votubia e 46,6 settimane (range da 14 a 88) per quelli che hanno ricevuto placebo. La durata mediana dell'esposizione cumulativa a Votubia (111 pazienti che avevano assunto almeno una dose di everolimus) è stata di 47,1 mesi (range 1,9-58,3).
- **CRAD001C2485:** questo era uno studio prospettico, in aperto, a braccio singolo di fase II con everolimus in pazienti con SEGA (n=28). La durata mediana dell'esposizione era di 67,8 mesi (range 4,7-83,2).

Gli eventi avversi considerati essere associati con l'uso di Votubia (reazioni avverse), in base alla revisione e valutazione medica di tutti gli eventi avversi riportati negli studi di cui sopra, sono descritti di seguito.

Le reazioni avverse più frequenti (incidenza $\geq 1/10$) sulla base dei dati di sicurezza aggregati sono (in ordine decrescente): stomatite, piressia, nasofaringite, diarrea, infezioni delle vie aeree superiori, vomito, tosse, rash, cefalea, amenorrea, acne, polmonite, infezione delle vie urinarie, sinusite, mestruazioni irregolari, faringite, diminuzione dell'appetito, stanchezza, ipercolesterolemia e ipertensione.

Le reazioni avverse più frequenti di grado 3-4 (incidenza $\geq 1\%$) sono state polmonite, stomatite, amenorrea, neutropenia, piressia, mestruazioni irregolari, ipofosfatemia, diarrea e cellulite. La classificazione per gradi si attiene alla versione 3.0 e 4.03 del CTCAE.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 mostra l'incidenza delle reazioni avverse basate sui dati complessivi di pazienti che hanno ricevuto everolimus in tre studi sulla TSC (comprendenti sia la fase in doppio cieco che l'estensione in aperto, dove applicabile). Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse riportate negli studi sulla TSC

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori, polmonite ^a , infezione delle vie urinarie, sinusite, faringite
Comune	Otite media, cellulite, faringite streptococcica, gastroenterite virale, gengivite
Non comune	Herpes zoster, sepsi, bronchite virale
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Diminuzione dell'appetito, ipercolesterolemia
Comune	Ipertrigliceridemia, iperlipidemia, ipofosfatemia, iperglicemia
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insonnia, aggressività, irritabilità
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Disgeusia
Patologie vascolari	
Molto comune	Ipertensione
Comune	Linfoedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse
Comune	Epistassi, polmonite
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Stomatite ^b , diarrea, vomito
Comune	Stipsi, nausea, dolore addominale, flatulenza, dolore del cavo orale, gastrite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash ^c , acne
Comune	Secchezza della pelle, dermatite acneiforme, prurito, alopecia
Non comune	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	
Comune	Proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto comune	Amenorrea ^d , mestruazioni irregolari ^d
Comune	Menorragia, cisti ovarica, emorragia vaginale
Non comune	Mestruazione ritardata ^d
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia, stanchezza

Esami diagnostici	
Comune	Aumento della lattato deidrogenasi ematica, aumento dell'ormone luteinizzante ematico, diminuzione del peso
Non comune	Aumento dell'ormone follicolo stimolante ematico
^a	Comprende polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP)
^b	Comprende (molto comune) stomatite, ulcerazione alla bocca, ulcera aftosa; (comune) ulcerazione della lingua, ulcerazione delle labbra e (non comune) dolore gengivale, glossite
^c	Comprende (molto comune) rash, (comune) rash eritematoso, eritema e (non comune) rash generalizzato, rash maculo papulare, rash maculare
^d	Frequenza basata sul numero di donne di età, durante il trattamento, compresa tra 10 e 55 anni nei dati raggruppati

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici, everolimus è stato associato a casi gravi di riattivazione dell'epatite B, inclusi esiti fatali. Durante periodi di immunosoppressione la riattivazione di una infezione è una reazione attesa.

In studi clinici e in rapporti spontanei post-marketing, everolimus è stato associato a eventi di insufficienza renale (compresi casi con esito fatale), proteinuria e aumento della creatinina sierica. Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici, everolimus è stato associato con eventi emorragici. In rare occasioni sono stati riportati esiti fatali nelle indicazioni oncologiche (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati riportati casi gravi di emorragia renale nella TSC.

In studi clinici e in report spontanei post-marketing, everolimus è stato associato con casi di polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori reazioni avverse rilevanti osservate negli studi clinici oncologici e ricevute dalle segnalazioni spontanee post-marketing, erano insufficienza cardiaca, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, rallentamento nella guarigione delle ferite e iperglicemia.

Dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee nell'esperienza post-marketing, è stato riportato angioedema con e senza l'uso concomitante di ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Nello studio registrativo di fase II, 22 dei 28 pazienti con SEGA studiati erano al di sotto dei 18 anni di età e nello studio registrativo di fase III, 101 dei 117 pazienti con SEGA studiati erano al di sotto dei 18 anni di età. Nello studio registrativo di fase III in pazienti affetti da TSC e crisi epilettiche refrattarie, 299 dei 366 pazienti trattati erano di età inferiore ai 18 anni. Tipologia, frequenza e gravità complessive delle reazioni avverse osservate nei bambini e negli adolescenti sono state generalmente corrispondenti a quelle osservate negli adulti, ad eccezione delle infezioni per cui sono state osservate una frequenza e una gravità più alte, specialmente nei bambini al di sotto dei 6 anni di età. Un totale di 49 dei 137 pazienti (36%) di età <6 anni ha avuto infezioni di Grado 3/4, rispetto a 53 dei 272 pazienti (19%) di età compresa tra 6 e <18 anni e 27 dei 203 pazienti (13%) di età ≥18 anni. Sono stati riportati due casi fatali dovuti a infezione su 409 pazienti di età <18 anni che ricevevano everolimus.

Anziani

Nei dati oncologici aggregati di sicurezza, il 37% dei pazienti trattati con everolimus aveva un'età ≥65 anni. Il numero di pazienti oncologici con una reazione avversa che ha portato alla sospensione di everolimus è stata maggiore nei pazienti di età ≥65 anni (20% verso 13%). Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla sospensione sono state polmonite (comprendente patologia polmonare interstiziale), affaticamento, dispnea e stomatite.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio è molto limitata. Dosi singole fino a 70 mg sono state somministrate nella popolazione adulta con una tollerabilità acuta accettabile.

Nei casi di sospetto sovradosaggio è essenziale valutare i livelli ematici di everolimus. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto. Everolimus non è considerato dializzabile in misura rilevante (meno del 10% viene rimosso in 6 ore di emodialisi).

Popolazione pediatrica

Un numero limitato di pazienti pediatrici è stato esposto a dosi più alte di 10 mg/m²/die. In questi casi non sono stati riportati segni di tossicità acuta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01XE10

Meccanismo d'azione

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR (*mammalian target of rapamycin, target della rapamicina nei mammiferi*). mTOR è una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in un numero di tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1). L'inibizione della via del segnale di mTORC1 interferisce con la traduzione e la sintesi di proteine riducendo l'attività della protein chinasi S6 ribosomiale (S6K1) e la proteina eucariotica di legame del fattore 4E di allungamento della traduzione (4EBP-1) che regolano le proteine coinvolte nel ciclo cellulare, nell'angiogenesi e nella glicolisi. Everolimus può ridurre i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). In pazienti con TSC, il trattamento con everolimus determina l'aumento dei livelli di VEGF-A e una diminuzione dei livelli di VEGF-D. Everolimus è un potente inibitore della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce associate ai vasi sanguigni e ha mostrato di ridurre la glicolisi nei tumori solidi *in vitro* e *in vivo*.

Due regolatori primari del segnale di mTORC1 sono i geni oncosoppressori tuberin-sclerosi complessi 1 & 2 (TSC1, TSC2). La perdita di TSC1 o di TSC2 determina livelli elevati di rheb-GTP, una famiglia di ras GTPasi, che interagisce con il complesso mTORC1 causandone l'attivazione. L'attivazione di mTORC1 determina a valle una cascata di segnale chinasi, inclusa l'attivazione delle chinasi S6. Nella sindrome della TSC, le mutazioni che inattivano il gene TSC1 o il gene TSC2 portano alla formazione di amartomi in tutti gli organi. Oltre a cambiamenti patologici nel tessuto cerebrale (come tubercoli corticali) che possono causare crisi epilettiche, la via di mTOR è anche implicata nella patogenesi dell'epilessia nella TSC. mTOR regola la sintesi proteica e molteplici funzioni cellulari a valle che possono influenzare l'eccitabilità neuronale e l'epilettogenesi. L'iperattivazione di mTOR determina displasia neuronale, assonogenesi e formazione di dendriti aberrante, aumento delle correnti sinaptiche eccitatorie, ridotta mielinizzazione e alterazione della struttura laminare corticale causando anomalie nello sviluppo e nella funzione neuronale. Gli studi preclinici in modelli con disregolazione di mTOR nel cervello hanno dimostrato che il trattamento con un inibitore di mTOR come everolimus può prolungare la sopravvivenza, sopprimere le crisi epilettiche, prevenire lo sviluppo di crisi epilettiche di nuova insorgenza e prevenire la morte prematura. In sintesi, everolimus è molto attivo in questo modello neuronale di TSC, con un beneficio apparentemente attribuibile agli effetti sulla inibizione mTORC1. Tuttavia, l'esatto meccanismo di azione nella riduzione delle crisi associate a TSC non è pienamente chiarito.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio di fase III in pazienti con TSC e crisi epilettiche refrattarie

EXIST-3 (Studio CRAD001M2304), uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, di fase III a tre bracci, a gruppi paralleli con Votubia verso placebo come terapia aggiuntiva è stato condotto in pazienti con TSC con crisi epilettiche refrattarie focali. Nello studio, crisi epilettiche focali sono state definite come tutte le crisi epilettiche sensoriali o motorie confermate dall'elettroencefalogramma (EEG) in cui un esordio generalizzato non era stato dimostrato in un precedente EEG. I pazienti sono stati trattati con dosi concomitanti e stabili di 1 sino a 3 medicinali antiepilettici prima dell'ingresso nello studio. Lo studio consisteva di tre fasi: una fase di osservazione basale di 8 settimane; una fase principale di trattamento (composta di periodi di titolazione e mantenimento) di 18 settimane in doppio cieco controllato con placebo, una fase di estensione ≥ 48 settimane in cui tutti i pazienti hanno ricevuto Votubia e una post fase di estensione ≤ 48 settimane in cui tutti i pazienti hanno ricevuto Votubia.

Lo studio ha valutato in modo indipendente due endpoint primari: 1) tasso di risposta definita come una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale nella frequenza delle crisi epilettiche focali durante il periodo della fase principale di mantenimento; e 2) riduzione percentuale rispetto al basale della frequenza delle crisi epilettiche focali durante il periodo della fase principale di mantenimento.

Gli endpoint secondari comprendevano la libertà da crisi, la proporzione di pazienti con riduzione della frequenza delle crisi $>25\%$ rispetto al basale, la distribuzione della riduzione dal basale della frequenza delle crisi ($\leq 25\%$, $\geq 25\%$ da $<25\%$; $\geq 25\%$ a $<50\%$; $\geq 50\%$ a $<75\%$; $\geq 75\%$ al $<100\%$; 100%), la valutazione a lungo termine della frequenza delle crisi e la qualità complessiva della vita.

Un totale di 366 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1,09:1 con Votubia (n=117) in un range minimo (LT) (da 3 a 7 ng/ml), Votubia (n=130) in un range massimo (HT) (da 9 a 15 ng/ml) o placebo (n=119). L'età media per la popolazione totale era di 10,1 anni (range: 2,2 - 56,3; 28,4% <6 anni, il 30,9% da 6 a <12 anni, il 22,4% da 12 a <18 anni e il 18,3% >18 anni). La durata mediana del trattamento è stata di 18 settimane nella fase principale per tutti e tre i bracci e 90 settimane (21 mesi) quando si considerava sia la fase principale sia quella di estensione.

Al basale, il 19,4% dei pazienti aveva avuto crisi epilettiche focali con mantenimento della coscienza (sensoriali precedentemente confermate su EEG o motorie), il 45,1% ha avuto crisi epilettiche focali con alterazione della coscienza (prevalentemente non-motorie), il 69,1% ha avuto crisi epilettiche focali motorie (ad esempio, crisi epilettiche focali motorie con alterazione della coscienza e/o crisi epilettiche secondariamente generalizzate) e il 1,6 % aveva crisi epilettiche generalizzate (precedentemente confermate da EEG). La frequenza mediana delle crisi al basale tra i bracci di trattamento è stata rispettivamente di 35, 38, e 42 crisi per 28 giorni per Votubia LT, Votubia HT e gruppo placebo. La maggior parte dei pazienti (67%) non aveva risposto a 5 o più medicinali antiepilettici prima dello studio e il 41,0% e il 47,8% dei pazienti assumeva da 2 a ≥ 3 medicinali antiepilettici durante lo studio. I dati al basale indicavano un ritardo mentale da lieve a moderato nei pazienti da 6 a 18 anni di età (punteggi di 60-70 per i domini del Comportamento Adattivo e Comunicazione, Abilità quotidiane e Socializzazione).

I risultati di efficacia per l'endpoint primario sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5 **EXIST-3 - Tasso di risposta nella frequenza delle crisi (endpoint primario)**

Statistica	Votubia		Placebo N=119
	LT target di 3-7 ng/ml N=117	HT target di 9-15 ng/ml N=130	
Responders – n (%)	33 (28,2)	52 (40,0)	18 (15,1)
Tasso di risposta 95% IC ^a	20,3 - 37,3	31,5 - 49,0	9,2 - 22,8
Odds ratio (versus placebo)^b	2,21	3,93	
95% CI	1,16 - 4,20	2,10 - 7,32	
Valore di p (versus placebo) ^c	0,008	<0,001	
Significatività statistica secondo la procedura di Bonferroni-Holm ^d	Si	Si	
Non-responders - n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

^a IC esatto 95% ottenuto usando il metodo di Clopper-Pearson

^b Odds ratio e il suo 95% IC ottenuti utilizzando la regressione logistica per sottogruppi stratificati per età. Odds ratio >1 a favore del braccio con everolimus.

^c valori di p calcolati con il test di Cochran-Mantel-Haenszel nel sottogruppo stratificato per età

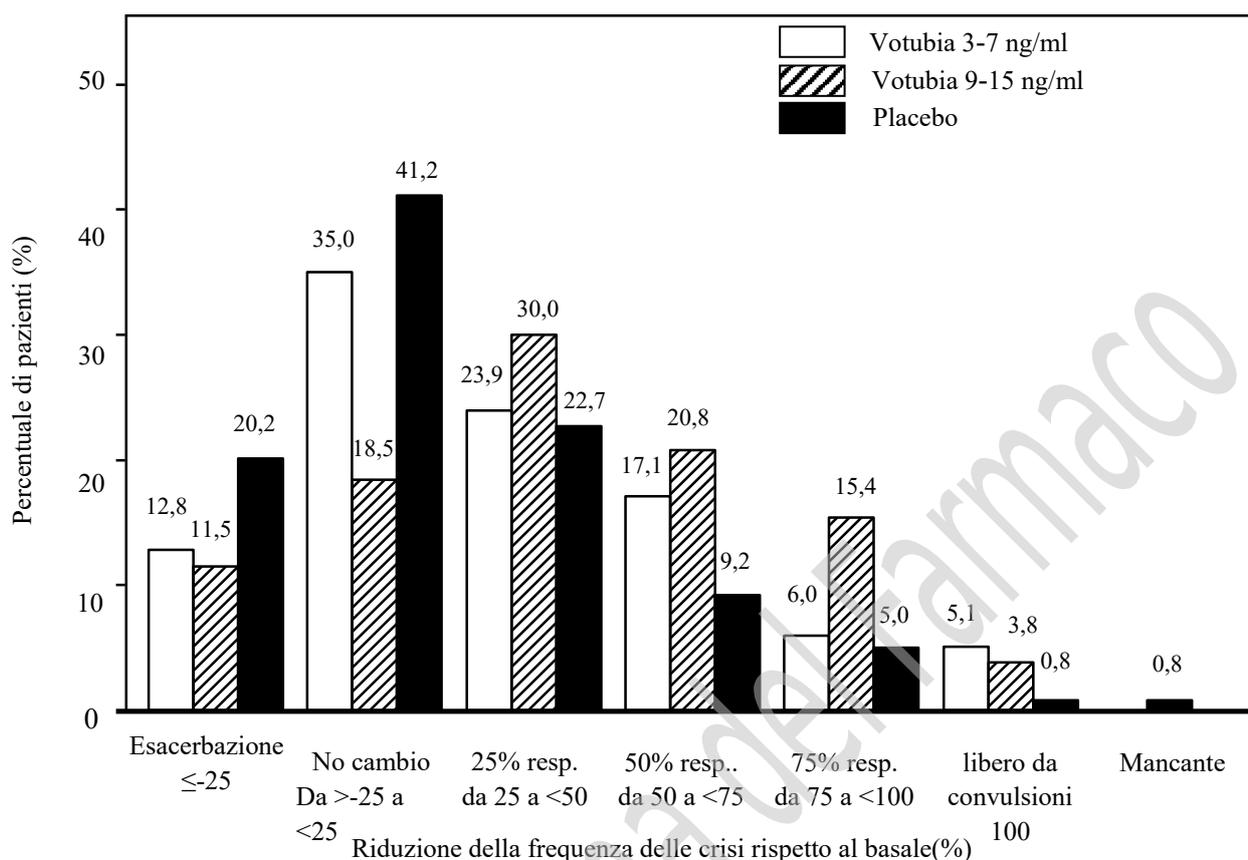
^d Family-wise error rate del 2,5% a una coda

Risultati simili sono stati ottenuti dall'analisi supportiva della riduzione percentuale mediana dal basale della frequenza delle crisi epilettiche (altro endpoint primario): 29,3% (95% IC: 18,8 - 41,9) nel braccio Votubia LT, 39,6% (95% IC: 35,0 - 48,7) nel braccio Votubia HT e del 14,9% (95% IC: 0,1 - 21,7) nel braccio placebo. I valori di p per la superiorità rispetto al placebo sono stati 0,003 (LT) e <0,001 (HT).

Il tasso di libertà da crisi (la percentuale di pazienti liberi da crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento della fase principale) è stato rispettivamente del 5,1% (95% IC: 1,9 - 10,8) e del 3,8% (95% IC: 1,3 - 8,7) nel braccio Votubia LT e nel braccio HT, contro il 0,8% (95% IC: 0,0 - 4,6) dei pazienti nel braccio placebo.

Le percentuali maggiori di responder erano evidenti per tutte le categorie di risposta nel Votubia LT e nel braccio HT rispetto al placebo (Figura 1). Inoltre, almeno il doppio dei pazienti nel braccio placebo ha manifestato un'esacerbazione delle crisi rispetto ai bracci Votubia LT e HT.

Figura 1 **EXIST-3 - Distribuzione di riduzione della frequenza delle crisi epilettiche dal basale**



Un effetto omogeneo e consistente per everolimus è stato osservato in tutti i sottogruppi valutati per gli endpoint primari di efficacia per: categorie di età (Tabella 6), sesso, razza ed etnia, tipi di crisi, frequenza delle crisi al basale, numero e denominazione dei medicinali antiepilettici concomitanti, caratteristiche della TSC (stato relativo ad angiomiolipoma, SEGA, tubero corticale). L'effetto di everolimus sugli spasmi infantili/epilettici o sulle crisi associate alla sindrome di Lennox-Gastaut non è stato studiato e non è stato stabilito per l'insorgenza di crisi generalizzate e soggetti senza tuber corticali.

Tabella 6 **EXIST-3 - Tasso di risposta nella frequenza delle crisi per età**

Età	Votubia		Placebo N=119
	LT target di 3-7 ng/ml N=117	HT target di 9-15 ng/ml N=130	
<6 anni	n=33	n=37	n=34
Tasso di risposta (95% IC) ^a	30,3 (15,6 - 48,7)	59,5 (42,1 - 75,2)	17,6 (6,8 - 34,5)
da 6 a <12 anni	n=37	n=39	n=37
Tasso di risposta (95% IC) ^a	29,7 (15,9 - 47,0)	28,2 (15,0 - 44,9)	10,8 (3,0 - 25,4)
da 12 a <18 anni	n=26	n=31	n=25
Tasso di risposta (95% IC) ^a	23,1 (9,0 - 43,6)	32,3 (16,7 - 51,4)	16,0 (4,5 - 36,1)
≥ 18 anni^b	n=21	n=23	n=23
Tasso di risposta (95% IC) ^a	28,6 (11,3 - 52,2)	39,1 (19,7 - 61,5)	17,4 (5,0 - 38,8)

^a IC esatto 95% ottenuto usando il metodo di Clopper-Pearson

^b Non ci sono dati di efficacia disponibili nei pazienti anziani

Alla fine della fase principale, la qualità complessiva della vita nei pazienti di età da 2 a <11 anni (come misurato dalla variazione media rispetto al basale del punteggio [punteggio totale] del Questionario sulla Qualità Della Vita nei Bambini con Epilessia (Childhood Epilepsy Questionnaire) [QOLCE]) è stata mantenuta in ciascun braccio di trattamento Votubia così come nel braccio placebo.

La riduzione della frequenza delle crisi è stata sostenuta durante un periodo di valutazione di circa 2 anni. Sulla base di un'analisi di sensibilità che considerava i pazienti che abbandonavano prematuramente everolimus come non-responders, sono stati osservati tassi di risposta del 38,4% (95% IC: 33,4 - 43,7) e del 44,4% (95% IC: 38,2 - 50,7) rispettivamente dopo 1 e 2 anni di esposizione a everolimus.

Studio di fase III in pazienti con SEGA

EXIST-1 (Studio CRAD001M2301), uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico di fase III con Votubia versus placebo, è stato condotto in pazienti con SEGA, indipendentemente dall'età. I pazienti sono stati randomizzati nel rapporto di 2:1 per ricevere o Votubia o corrispondente placebo. Per l'arruolamento era richiesta la presenza di almeno un SEGA con diametro maggiore di $\geq 1,0$ cm alla RM (basata sulla valutazione radiologica locale). Inoltre, era richiesta evidenza radiologica di crescita seriale del SEGA, presenza di un nuovo SEGA con diametro maggiore di ≥ 1 cm, o insorgenza o peggioramento di idrocefalo.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta del SEGA basato su una valutazione radiologica centralizzata indipendente. L'analisi è stata stratificata in base all'uso di antiepilettici induttori enzimatici al momento della randomizzazione (si/no).

Gli endpoints secondari chiave in ordine di importanza includevano la variazione assoluta della frequenza di eventi convulsivi totali per 24-ore EEG dal basale alla settimana 24, tempo alla progressione del SEGA e tasso di risposta della lesione cutanea.

Sono stati randomizzati in totale 117 pazienti, 78 per Votubia e 39 per placebo. I due bracci di trattamento erano generalmente ben bilanciati per caratteristiche demografiche, della patologia al basale e per la storia di precedenti terapie anti-SEGA. Nella popolazione totale, il 57,3% dei pazienti erano maschi e il 93,2% Caucasici. L'età mediana per la popolazione totale era di 9,5 anni (range per il braccio Votubia: da 1,0 a 23,9; range per il braccio placebo: da 0,8 a 26,6), il 69,2% erano da 3 a <18 anni e il 17,1% erano <3 anni all'arruolamento.

Dei pazienti arruolati, il 79,5% aveva dei SEGA bilaterali, il 42,7% aveva ≥ 2 SEGA come lesioni target, il 25,6% aveva una crescita inferiore, il 9,4% aveva evidenza di un'invasione profonda parenchimale, il 6,8% aveva un'evidenza radiografica di idrocefalo e il 6,8% aveva subito un intervento chirurgico SEGA-correlato. Il 94,0% aveva lesioni cutanee al basale e il 37,6% aveva angiomiolipomi renali come lesioni target (almeno un angiomiolipoma con diametro maggiore ≥ 1 cm).

La durata mediana dello studio in cieco era stata di 9,6 mesi (range: da 5,5 a 18,1) per i pazienti che ricevevano Votubia e 8,3 mesi (range: da 3,2 a 18,3) per quelli che ricevevano placebo.

I risultati hanno dimostrato che Votubia era superiore al placebo per l'endpoint primario correlato alla migliore risposta complessiva del SEGA ($p < 0,0001$). I tassi di risposta erano 34,6% (95% IC: 24,2, 46,2) per il braccio Votubia rispetto allo 0% (95% IC: 0,0, 9,0) per il braccio placebo (Tabella 7). Inoltre, tutti gli 8 pazienti nel braccio Votubia che avevano evidenza radiografica di idrocefalo al basale mostravano una diminuzione del volume ventricolare.

Ai pazienti inizialmente trattati con placebo è stato permesso di passare al trattamento con everolimus al momento della progressione del SEGA e dopo aver rilevato che il trattamento con everolimus era superiore al trattamento con placebo. Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di everolimus sono stati seguiti fino alla sospensione del prodotto medicinale o al completamento dello studio. Al momento dell'ultima analisi, la durata mediana di esposizione tra tutti questi pazienti era 204,9 settimane (range: 8,1-253,7). Il miglior tasso di risposta globale del SEGA era aumentato al 57,7% (95% IC: 47,9, 67,0) all'ultima analisi.

Durante l'intero corso dello studio nessun paziente aveva richiesto un intervento chirurgico per il SEGA.

Tabella 7 EXIST-1 – risposta SEGA

	Analisi primaria ³			Analisi finale ⁴
	Votubia	Placebo	Valore di p	Votubia
	N=78	N=39		N=111
Tasso di risposta del SEGA ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
95% IC	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
Migliore risposta complessiva del SEGA - (%)				
Risposta	34,6	0		57,7
Patologia stabile	62,8	92,3		39,6
Progressione	0	7,7		0
Non valutabile	2,6	0		2,7

¹ in accordo ad una revisione radiologica indipendente centralizzata

² le risposte del SEGA erano confermate da scansioni ripetute. La risposta era definita come: una riduzione $\geq 50\%$ della somma dei volumi del SEGA rispetto al basale, più l'assenza di un inequivocabile peggioramento del SEGA come lesioni non target, più assenza di un nuovo SEGA di diametro maggiore ≥ 1 cm, più nessuna nuova insorgenza o peggioramento di idrocefalo

³ analisi primaria per il periodo in doppio cieco

⁴ analisi finale che include i pazienti trasferiti dal gruppo placebo; durata mediana dell'esposizione a everolimus di 204,9 settimane

Gli effetti consistenti del trattamento erano osservati tra tutti i sottogruppi valutati (per esempio uso di antiepilettici induttori enzimatici vs il non uso, sesso ed età) all'analisi primaria.

Durante il periodo in doppio cieco, la riduzione del volume del SEGA era evidente entro le 12 settimane iniziali del trattamento con *Votubia*: il 29,7% (22/74) dei pazienti aveva avuto riduzioni del volume $\geq 50\%$ e il 73,0% (54/74) presentava riduzioni del volume $\geq 30\%$. Riduzioni sostenute erano evidenti alla settimana 24, il 41,9% (31/74) dei pazienti aveva avuto riduzioni $\geq 50\%$ e il 78,4% (58/74) dei pazienti presentava riduzioni del volume del SEGA $\geq 30\%$.

Nella popolazione in studio trattata con everolimus (N=111), compresi i pazienti che erano stati trasferiti dal gruppo placebo, la risposta del tumore, iniziata già dopo 12 settimane di everolimus, era rimasta sostenuta anche nei tempi in momenti successivi. La percentuale di pazienti che aveva raggiunto almeno il 50% di riduzione del volume del SEGA era del 45,9% (45/98) e del 62,1% (41/66) alle settimane 96 e 192 dopo l'inizio del trattamento con everolimus. Ugualmente, la percentuale di pazienti che aveva raggiunto almeno il 30% di riduzione del volume del SEGA era del 71,4% (70/98) e del 77,3% (51/66) alle settimane 96 e 192 dopo l'inizio del trattamento con everolimus.

L'analisi del primo endpoint secondario chiave, la variazione nella frequenza delle crisi, è stato inconcludente; quindi nonostante sono stati osservati risultati positivi per i due successivi endpoints secondari (tempo alla progressione del SEGA e tasso di risposta della lesione cutanea) questi non potevano essere considerati formalmente statisticamente significativi.

Il tempo mediano alla progressione del SEGA basato su una valutazione radiologica centralizzata indipendente non è stato raggiunto in nessun braccio di trattamento. Le progressioni sono state osservate solo nel braccio placebo (15,4%; $p=0,0002$). I tassi stimati di pazienti liberi da progressione a 6 mesi erano del 100% per il braccio Votubia e dell'85,7% per il braccio placebo. Il follow-up a lungo termine dei pazienti randomizzati a ricevere everolimus e dei pazienti randomizzati a ricevere placebo ma poi trasferiti al trattamento con everolimus ha dimostrato risposte durature.

All'analisi primaria, Votubia ha dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nella risposta delle lesioni cutanee ($p=0,0004$), con tassi di risposta di 41,7% (95% IC: 30,2, 53,9) per il braccio Votubia e 10,5% (95% IC: 2,9, 24,8) per il braccio placebo. All'analisi finale, il tasso di risposta delle lesioni cutanee era aumentato al 58,1% (95% IC: 48,1 67,7).

Studio di fase II in pazienti con SEGA

E' stato condotto uno studio di fase II (Studio CRAD001C2485) prospettico, in aperto, a braccio singolo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Votubia in pazienti con SEGA. Evidenza radiologica di crescita seriale del SEGA era necessaria per l'arruolamento.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione del volume del SEGA, valutata attraverso un esame radiologico indipendente centralizzato, durante i 6 mesi di trattamento della fase principale. Dopo la fase principale di trattamento, i pazienti potevano essere arruolati nella fase di estensione durante la quale il volume del SEGA era valutato ogni 6 mesi.

In totale, 28 pazienti sono stati trattati con Votubia; l'età mediana era 11 anni (intervallo 3-34), 61% maschi, 86% di razza caucasica. Tredici pazienti (46%) avevano un SEGA secondario più piccolo, di cui 12 nel ventricolo controlaterale.

A 6 mesi il volume del SEGA primario si era ridotto rispetto al basale ($p<0,001$ [vedere Tabella 8]). Nessun paziente ha sviluppato nuove lesioni, peggioramento dell'idrocefalo o aumento della pressione intracranica, e nessuno ha avuto bisogno di resezione chirurgica o di altre terapie per il SEGA.

Tabella 8 Variazione del volume del SEGA primario nel tempo

Volume SEGA (cm ³)	Valutazione centralizzata indipendente						
	Basale n=28	Mese 6 n=27	Mese 12 n=26	Mese 24 n=24	Mese 36 n=23	Mese 48 n=24	Mese 60 n=23
Volume tumore primario							
Media (deviazione standard)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Mediana	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Range	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
Riduzione dal basale							
Media (deviazione standard)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Mediana		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,50
Range		0,06 -6,25	0,02 -6,05	-0,55 -9,60	0,15 -7,71	0,00 -10,96	-0,74 -9,84
Percentuale di riduzione dal basale, n (%)							
≥50%		9 (33,3)	9 (34,6)	12 (50,0)	10 (43,5)	14 (58,3)	12 (52,2)
≥30%		21 (77,8)	20 (76,9)	19 (79,2)	18 (78,3)	19 (79,2)	14 (60,9)
>0%		27 (100,0)	26 (100,0)	23 (95,8)	23 (100,0)	23 (95,8)	21 (91,3)
No cambio		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Aumento		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustezza e la coerenza dell'analisi primaria sono state sostenute dalla:

- variazione del volume del SEGA primario secondo la valutazione dei ricercatori locali ($p < 0,001$), con il 75,0% e il 39,3% dei pazienti che ha riportato rispettivamente riduzioni $\geq 30\%$ e $\geq 50\%$,
- variazione del volume totale del SEGA secondo la valutazione indipendente centrale ($p < 0,001$) o la valutazione dei ricercatori locali ($p < 0,001$).

Un paziente aveva soddisfatto i criteri pre-specificati per il successo del trattamento ($>75\%$ di riduzione del volume del SEGA) ed aveva temporaneamente interrotto la terapia; tuttavia, alla successiva valutazione a 4,5 mesi è stata rilevata la ricrescita del SEGA e il trattamento è stato ripreso nuovamente.

Un follow-up a lungo termine della durata di 67,8 mesi (range: da 4,7 a 83,2) ha dimostrato un'efficacia sostenuta.

Altri studi

La stomatite è la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con Votubia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In uno studio post-marketing a singolo braccio in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato (N=92), è stato somministrato un trattamento topico con desametasone 0,5 mg/5 ml di soluzione orale senza alcol come collutorio (4 volte al giorno per le prime 8 settimane di trattamento) alle pazienti al momento dell'inizio del trattamento con Afinitor (everolimus 10 mg/die) più examestane (25 mg/die) per ridurre l'incidenza e la gravità della stomatite. L'incidenza della stomatite di grado ≥ 2 a 8 settimane era del 2,4% (n=2/85 pazienti valutabili) che era inferiore a quanto riportato in passato. L'incidenza della stomatite di grado 1 è stata del 18,8% (n=16/85) e non sono stati riportati casi di stomatite di grado 3 o 4. Il profilo di sicurezza complessivo in questo studio è stato coerente con quello stabilito per everolimus in oncologia e nella sclerosi tuberosa (TSC), ad eccezione di un lieve aumento della frequenza di candidosi orale che è stata riportata nel 2,2% (n=2/92) delle pazienti.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Votubia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per angiomiolipoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha completato i Piani di Indagine Pediatrica per Votubia per le crisi epilettiche refrattarie associate a TSC. Questo riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato aggiornato per includere i risultati degli studi con Votubia nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, la concentrazione di picco (C_{max}) di everolimus si raggiunge in media 1 ora dopo la somministrazione di 5 e 10 mg/die di everolimus a digiuno o con uno spuntino leggero senza grassi. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Everolimus è un substrato e un moderato inibitore della Pgp.

Effetto del cibo

In soggetti sani, pasti ad alto contenuto di grassi riducevano l'esposizione sistemica di Votubia 10 mg compresse (misurata come AUC) del 22% e i picchi di concentrazione nel sangue della C_{max} del 54%. Pasti a basso contenuto di grassi riducevano l'AUC del 32% e la C_{max} del 42%.

In soggetti sani che assumono una singola dose di 9 mg (3 x 3 mg) di Votubia compresse dispersibili in sospensione, pasti ad alto contenuto di grassi riducevano l'AUC dell'11,7% e il picco di concentrazione nel sangue C_{max} del 59,8%. Pasti grassi leggeri riducevano l'AUC del 29,5% e la C_{max} del 50,2%.

Il cibo, tuttavia, non ha avuto un evidente effetto sul profilo concentrazione-tempo della fase post-assorbimento 24 ore dopo la dose di entrambi le formulazioni e i dosaggi.

Biodisponibilità relativa/bioequivalenza

In uno studio di biodisponibilità relativa, l' AUC_{0-inf} delle compresse di everolimus 5 x 1 mg quando somministrate come sospensione in acqua era equivalente a quella delle compresse di everolimus 5 x 1 mg somministrate come compresse integre e la C_{max} delle compresse di everolimus 5 x 1 mg in sospensione era del 72% di quella delle compresse di everolimus integre 5 x 1 mg.

In uno studio di bioequivalenza, l' AUC_{0-inf} della compressa dispersibile 5 mg quando somministrata come sospensione in acqua era equivalente a quella delle compresse di everolimus integre 5 x 1 mg e la C_{max} della compressa dispersibile 5 mg in sospensione era del 64% di quella delle compresse integre di everolimus 5 x 1 mg.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di everolimus, che è dipendente dalla concentrazione nel range da 5 a 5.000 ng/ml, varia da 17% a 73%. Nei pazienti oncologici trattati con Votubia 10 mg/die approssimativamente il 20% della concentrazione di everolimus nel sangue intero è confinata nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 74% nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, il V_d era 191 l nel compartimento centrale apparente e 517 l nel compartimento periferico apparente.

Studi non clinici in ratti indicano:

- Un rapido uptake di everolimus nel cervello seguito da un efflusso lento.
- Il metabolita radioattivo di [3H]everolimus non attraversa significativamente la barriera ematoencefalica.
- Una penetrazione nel cervello di everolimus dose-dipendente, che è consistente con l'ipotesi di saturazione di una pompa ad efflusso presente nelle cellule endoteliali dei capillari del cervello.
- La co-somministrazione dell'inibitore PgP, ciclosporina, aumenta l'esposizione di everolimus nella corteccia cerebrale, che è coerente con l'inibizione del PgP nella barriera ematoencefalica.

Non ci sono dati clinici sulla distribuzione di everolimus nel cervello umano. Gli studi sui ratti non hanno dimostrato la distribuzione nel cervello a seguito di somministrazioni sia per via orale sia endovenosa.

Biotrasformazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4 e della PgP. In seguito a somministrazione orale, everolimus è il principale componente circolante nel sangue umano. Sei metaboliti principali di everolimus sono stati identificati nel sangue umano, comprendenti tre metaboliti monoidrossilati, due prodotti formati per apertura idrolitica dell'anello ciclico, e una fosfatidilcolina coniugata di everolimus. Questi metaboliti sono stati identificati anche nelle specie animali utilizzate negli studi di tossicità, e hanno mostrato un'attività approssimativamente 100 volte inferiore a quella di everolimus. Everolimus è quindi considerato contribuire alla maggior parte dell'attività farmacologia complessiva.

Eliminazione

La CL/F media di everolimus dopo una dose di 10 mg/die in pazienti con tumori solidi in fase avanzata era 24,5 l/h. L'emivita media di eliminazione di everolimus è approssimativamente 30 ore.

Non sono stati condotti studi specifici di escrezione in pazienti oncologici; tuttavia, sono disponibili dati da studi in pazienti sottoposti a trapianto. In seguito alla somministrazione di una singola dose di everolimus radioattivo in combinazione con ciclosporina, l'80% della radioattività è stata ritrovata nelle feci, mentre il 5% è stata escreta nelle urine. Il prodotto d'origine non è stato rilevato nelle urine e nelle feci.

Farmacocinetica allo steady-state

Dopo somministrazione di everolimus in pazienti con tumori solidi in fase avanzata, l' $AUC_{0-\tau}$ allo steady-state è risultata proporzionale alla dose nell'intervallo di dose da 5 a 10 mg/die. Lo steady-state viene raggiunto entro 2 settimane. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Il t_{max} si raggiunge 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. Allo steady-state l' $AUC_{0-\tau}$ è significativamente correlata ai livelli ematici pre-dose.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione epatica

La sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di Votubia sono state valutate in due studi con singola dose orale di Votubia compresse in 8 e 34 soggetti adulti con funzione epatica compromessa rispetto a soggetti con una funzione epatica normale.

Nel primo studio, l'AUC media di everolimus in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) è stata doppia rispetto a quella trovata in 8 soggetti con funzione epatica normale.

Nel secondo studio condotto su 34 soggetti con compromissione epatica di vario grado, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale, si è verificato un aumento nell'esposizione di 1,6-volte, 3,3-volte e 3,6-volte (AUC_{0-inf}) rispettivamente per i soggetti con lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) compromissione epatica.

Simulazioni di farmacocinetica per dosi multiple supportano le raccomandazioni sulla dose nei soggetti con compromissione epatica, in base al loro stato Child-Pugh.

Sulla base dei risultati dei due studi, è raccomandato un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione in 170 pazienti con tumori solidi in fase avanzata, non è stata notata alcuna significativa influenza della clearance della creatinina (25-178 ml/min) sulla CL/F di everolimus. La compromissione renale insorta dopo trapianto (range di clearance della creatinina: 11-107 ml/min) non ha influito sulla farmacocinetica di everolimus in pazienti trapiantati.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti con SEGA, la C_{min} di everolimus era approssimativamente proporzionale alla dose entro il range da 1,35 mg/m² a 14,4 mg/m².

Nei pazienti con SEGA, la media geometrica dei valori di C_{min} normalizzati a dose mg/m² nei pazienti con età <10 anni e 10-18 anni era più bassa rispettivamente del 54% e 40%, rispetto a quella osservata negli adulti (>18 anni di età), suggerendo che la clearance di everolimus era più alta nei pazienti più giovani. Dati limitati in pazienti di età <3 anni (n=13) indicano che la clearance normalizzata per la BSA è di circa due volte superiore nei pazienti con BSA bassa (BSA di 0,556 m²) rispetto agli adulti. Pertanto si presume che lo steady-state può essere raggiunto prima nei pazienti con età <3 anni (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sul dosaggio).

La farmacocinetica di everolimus non è stata studiata nei pazienti di età inferiore ad 1 anno di età. E' riportato comunque che l'attività del CYP3A4 è ridotta alla nascita e aumenta durante il primo anno di vita, ciò può influenzare la clearance in questa popolazione di pazienti.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione su 111 pazienti con SEGA con un'età compresa tra 1,0 e 27,4 anni (di cui 18 pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni con BSA da 0,42 m² a 0,74 m²), ha dimostrato che la clearance normalizzata per la BSA è generalmente più alta nei pazienti più giovani. Simulazioni su un modello farmacocinetico di popolazione hanno dimostrato che una dose iniziale di 7 mg/m² sarebbe necessaria per raggiungere la C_{min} nel range da 5 a 15 ng/ml nei pazienti di età inferiore a 3 anni di età. Una dose iniziale più alta di 7 mg/m² è quindi raccomandata per i pazienti di età compresa tra 1 e 3 anni con SEGA (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con TSC e crisi epilettiche refrattarie in trattamento con Votubia compresse dispersibili, è stata osservata una tendenza verso una C_{min} più bassa normalizzata per dose (mg/m²) nei pazienti più giovani. La C_{min} mediana normalizzata per dose in mg/m² è stata inferiore per i gruppi più giovani, indicando che la clearance di everolimus (rapportata alla superficie corporea) è stata maggiore nei pazienti più giovani.

Nei pazienti con TSC e crisi epilettiche refrattarie le concentrazioni di Votubia sono state studiate in 9 pazienti di età compresa tra 1 e <2 anni. Sono state somministrate dosi di 6 mg/m² (dosi assolute nell'intervallo 1-5 mg) e hanno determinato concentrazioni minime tra 2 e 10 ng/ml (mediana di 5 ng/ml; totale di >50 misurazioni). Non sono disponibili dati in pazienti con crisi epilettiche associate a TSC di età inferiore a 1 anno.

Anziani

Da una valutazione della farmacocinetica di popolazione in pazienti oncologici, non è stata notata alcuna significativa influenza dell'età (27-85 anni) sulla clearance orale di everolimus.

Etnicità

In pazienti oncologici giapponesi e caucasici, con analoga funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) è simile. Da un'analisi della farmacocinetica di popolazione, la clearance orale (CL/F) è, in media, del 20% superiore nei pazienti di razza nera sottoposti a trapianto.

Rapporto farmacocinetica/farmacodinamica

Nei pazienti con TSC e crisi epilettiche refrattarie, un'analisi di regressione logistica condizionale basata sulla fase principale dello studio CRAD001M2304 per stimare la probabilità di risposta delle crisi epilettiche verso la Time Normalized (TN) -C_{min} in un sottogruppo stratificato per età ha indicato che un aumento di 2 volte della TN-C_{min} è stata associata a un aumento di 2,172-volte (95% IC: 1,339, 3,524) della probabilità di una risposta delle crisi epilettiche oltre gli intervalli TN-C_{min} osservati di 0,97 ng/ml - 16,40 ng/ml. La frequenza al basale delle crisi epilettiche è stato un fattore significativo per la risposta (con un odds ratio di 0,978 [95% IC: 0,959, 0,998]). Questo risultato era considerato coerente con i risultati di un modello di regressione lineare per prevedere il registro della frequenza assoluta delle crisi durante il periodo di mantenimento della fase principale, che ha indicato che per un aumento di 2 volte della TN-C_{min} si è osservata una riduzione statisticamente significativa del 28% (95% IC: 12 %, 42%) della frequenza assoluta delle crisi. La frequenza delle crisi al basale e la TN-C_{min} erano entrambi fattori significativi (alfa = 0,05) nel predire la frequenza assoluta delle crisi nel modello di regressione lineare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo non-clinico di sicurezza di everolimus è stato valutato nel topo, nel ratto, nel maialino, nella scimmia e nel coniglio. I principali organi bersaglio identificati in diverse specie animali sono stati gli organi riproduttivi maschili e femminili (degenerazione tubulare testicolare, contenuto spermatico ridotto nell'epididimo ed atrofia dell'utero); i polmoni (aumento dei macrofagi alveolari) nel ratto e nel topo; il pancreas (degranulazione e vacuolizzazione delle cellule esocrine rispettivamente nella scimmia e nel maialino, e degenerazione delle cellule delle isole nella scimmia), e gli occhi (opacità della linea di sutura lenticolare anteriore) solo nel ratto. Variazioni renali di minore entità sono state osservate nel ratto (esacerbazione della lipofusina correlata con l'età nell'epitelio tubulare, aumenti in idronefrosi) e nel topo (esacerbazione delle lesioni di fondo). Non vi è stata indicazione di tossicità renale nella scimmia o nel maialino.

Malattie di fondo verificatesi spontaneamente (miocardite cronica nel ratto, infezione plasmatica e cardiaca da Coxsackie virus nella scimmia, infestazione coccidiale del tratto gastrointestinale nel maialino, lesioni cutanee nel topo e nella scimmia) sembrano esacerbate dal trattamento con everolimus. Tali evidenze sono state di solito osservate in presenza di livelli di esposizione sistemica nell'intervallo terapeutico o al di sopra, ad eccezione del ratto, dove, a causa di una elevata distribuzione tissutale, tali evidenze insorgono al di sotto dell'esposizione terapeutica.

In uno studio sulla fertilità maschile nel ratto, la morfologia testicolare è stata influenzata a dosi pari a 0,5 mg/kg o superiori e la motilità degli spermatozoi, la conta spermatica, e i livelli di testosterone nel plasma risultavano ridotti a 5 mg/kg, valore che si colloca nell'ambito dell'intervallo di esposizione terapeutica e che comporta una riduzione della fertilità maschile. C'è stata evidenza di reversibilità.

In studi sulla riproduttività condotti sugli animali, non vi è stata una variazione della fertilità femminile. Comunque, dosi orali di everolimus $\geq 0,1$ mg/kg in ratti femmine (approssimativamente 4% dell' AUC_{0-24h} in pazienti in trattamento con la dose giornaliera di 10 mg) avevano determinato un aumento nella perdita di embrioni pre-impiantati.

Everolimus attraversa la placenta e si è dimostrato tossico nei confronti del feto. Nel ratto, everolimus ha causato embriotossicità e tossicità fetale, manifestata come mortalità e ridotto peso fetale in presenza di esposizione sistemica al di sotto dell'intervallo terapeutico. L'incidenza di modificazioni scheletriche e delle malformazioni a 0,3 e 0,9 mg/kg (schisi dello sterno) è aumentata. Nei conigli, l'embriotossicità si è manifestata con un aumento del riassorbimento ritardato.

Negli studi di tossicità in ratti giovani, la tossicità sistemica ha compreso ridotto accrescimento del peso corporeo, consunzione, e ritardato conseguimento di alcuni parametri dello sviluppo, con completo o parziale recupero dopo l'interruzione del trattamento. Con la possibile eccezione dell'effetto sul cristallino specifico nei ratti (al quale gli animali giovani sembrano essere più sensibili), sembra che non vi sia una differenza significativa nella sensibilità degli animali giovani alle reazioni avverse di everolimus rispetto agli animali adulti. Uno studio di tossicità nelle scimmie giovani non ha mostrato alcuna tossicità rilevante.

Gli studi sulla genotossicità, che valutano tutti gli aspetti principali di genotossicità, non hanno mostrato evidenza di attività clastogenica o mutagenica. La somministrazione di everolimus per un periodo massimo di 2 anni non ha indicato alcun potenziale oncogeno nel topo e nel ratto fino a dosi più elevate corrispondenti rispettivamente a 4,3 e 0,2 volte l'esposizione sistemica prevista in clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene (E321)
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Crospovidone tipo A
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Votubia 1 mg compresse dispersibili

2 anni.

Votubia 2 mg compresse dispersibili

3 anni.

Votubia 3 mg compresse dispersibili

3 anni.

Votubia 5 mg compresse dispersibili

3 anni.

La stabilità della sospensione pronta all'uso è stata dimostrata per 30 minuti quando si utilizza una siringa per uso orale o 60 minuti quando si utilizza un piccolo bicchiere. La sospensione deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione. Se non somministrata entro 30 minuti dalla preparazione quando si utilizza una siringa per uso orale o 60 minuti quando si utilizza un piccolo bicchiere, la sospensione deve essere gettata e deve essere preparata una nuova sospensione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/poliammide/alluminio/PVC divisibile per dose unitaria contenente 10 x 1 compresse dispersibili.

Votubia 1 mg compresse dispersibili

Confezioni contenenti 30 x 1 compresse dispersibili.

Votubia 2 mg compresse dispersibili

Confezioni contenenti 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 compresse dispersibili.

Votubia 3 mg compresse dispersibili

Confezioni contenenti 30 x 1 o 100 x 1 compresse dispersibili

Votubia 5 mg compresse dispersibili

Confezioni contenenti 30 x 1 o 100 x 1 compresse dispersibili

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Uso di una siringa per uso orale

La dose prescritta delle compresse dispersibili di Votubia deve essere inserita dentro una siringa per uso orale da 10 ml graduata con incrementi da 1 ml. Non deve essere superato un totale di 10 mg di compresse dispersibili di Votubia per siringa usando un massimo di 5 compresse dispersibili. Se è richiesta una dose o un numero di compresse maggiore, deve essere preparata una siringa aggiuntiva. Le compresse dispersibili non devono essere rotte o frantumate. Devono essere aspirati dentro la siringa approssimativamente 5 ml di acqua e 4 ml di aria. La siringa piena deve essere inserita dentro un contenitore (con la punta rivolta verso l'alto) per 3 minuti, fino a che le compresse dispersibili di Votubia sono in sospensione. La siringa deve essere delicatamente capovolta 5 volte prima della somministrazione. Dopo la somministrazione della sospensione preparata, devono essere aspirati approssimativamente 5 ml di acqua e 4 ml di aria dentro la stessa siringa e il contenuto deve essere agitato per sospendere le particelle rimanenti. Deve essere somministrato l'intero contenuto della siringa.

Uso di un piccolo bicchiere

La dose prescritta delle compresse dispersibili di Votubia deve essere inserita dentro un piccolo bicchiere (volume massimo 100 ml) contenente approssimativamente 25 ml di acqua. Non deve essere superato un totale di 10 mg di compresse dispersibili di Votubia per bicchiere usando un massimo di 5 compresse dispersibili. Se è richiesta una dose o un numero di compresse maggiore, deve essere preparato un altro bicchiere. Le compresse dispersibili non devono essere rotte o frantumate. Devono essere aspettati tre minuti per permettere la formazione della sospensione. Il contenuto deve essere mescolato delicatamente con un cucchiaino e poi immediatamente somministrato. Dopo la somministrazione della sospensione preparata, devono essere aggiunti 25 ml di acqua e mescolato con lo stesso cucchiaino per risospendere le particelle rimanenti. Deve essere somministrato l'intero contenuto del bicchiere.

Un elenco di istruzioni per l'uso completo ed illustrato è inserito alla fine del foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso".

Informazione importante per gli operatori

Il grado di assorbimento di everolimus in caso di esposizione topica non è noto. Pertanto si consiglia agli utilizzatori di evitare il contatto con la sospensione. Le mani devono essere lavate accuratamente prima e dopo la preparazione della sospensione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Votubia 1 mg compresse dispersibili

EU/1/11/710/016

Votubia 2 mg compresse dispersibili

EU/1/11/710/009-011

Votubia 3 mg compresse dispersibili

EU/1/11/710/012-013

Votubia 5 mg compresse dispersibili

EU/1/11/710/014-015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 Settembre 2011

Data del rinnovo più recente: 23 Luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcellona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).