

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Votubia 2,5 mg comprimidos  
Votubia 5 mg comprimidos  
Votubia 10 mg comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Votubia 2,5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 2,5 mg de everolimus.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 74 mg de lactosa.

### Votubia 5 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 149 mg de lactosa.

### Votubia 10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 10 mg de everolimus.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 297 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

### Votubia 2,5 mg comprimidos

Comprimidos alargados, blancos a ligeramente amarillos, de aproximadamente 10,1 mm de longitud y 4,1 mm de anchura, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «LCL» en una cara y «NVR» en la otra.

### Votubia 5 mg comprimidos

Comprimidos alargados, blancos a ligeramente amarillos, de aproximadamente 12,1 mm de longitud y 4,9 mm de anchura, con un borde biselado y sin ranura, con la marca «5» en una cara y «NVR» en la otra.

### Votubia 10 mg comprimidos

Comprimidos alargados, blancos a ligeramente amarillos, de aproximadamente 15,1 mm de longitud y 6,0 mm de anchura, con un borde biselado y sin ranura, con la marca «UHE» en una cara y «NVR» en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Angiomiolipoma renal asociado con el complejo esclerosis tuberosa (CET)

Votubia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con angiomiolipoma renal asociado con CET que presentan riesgo de complicaciones (basado en factores como el tamaño del tumor o la presencia de aneurisma, o la presencia de tumores múltiples o bilaterales) pero que no requieren cirugía inmediata.

La evidencia está basada en el análisis del cambio en la suma del volumen del angiomiolipoma.

#### Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA, por sus siglas en inglés) asociado con CET

Votubia esta indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con SEGA asociado con CET que requieren intervención terapéutica pero no son susceptibles a cirugía.

La evidencia está basada en el análisis del cambio de volumen de SEGA. No se ha demostrado un beneficio clínico adicional, como la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con *Votubia* deberá iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con CET y en la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco.

#### Posología

##### Angiomiolipoma renal asociado con CET

La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día. El tratamiento debe continuar mientras haya beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la próxima dosis según la pauta prescrita.

##### SEGA asociado con CET

Para obtener el efecto terapéutico óptimo puede requerirse un cuidadoso ajuste de la dosis. Las dosis tolerables y efectivas varían entre pacientes. El tratamiento antiepiléptico concomitante puede afectar el metabolismo de everolimus y puede contribuir a esta variabilidad (ver sección 4.5).

La dosis es individualizada en función del Área de Superficie Corporal (ASC) utilizando la fórmula de Dubois, donde el peso (P) está en kilogramos y la altura (A) en centímetros:

$$ASC = (P^{0,425} \times A^{0,725}) \times 0,007184$$

La dosis de inicio recomendada de *Votubia* para el tratamiento de pacientes con SEGA es de 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Se recomienda una dosis de inicio más alta, 7 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes de 1 año a menos de 3 años de edad de acuerdo a las simulaciones farmacocinéticas (ver sección 5.2). Se pueden combinar las diferentes dosis de *Votubia* comprimidos para alcanzar la dosis deseada.

Las concentraciones valle de everolimus en sangre total se deben evaluar como mínimo 1 semana después del inicio del tratamiento. Las dosis se deben ajustar para alcanzar concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml. Las dosis se pueden aumentar para alcanzar una concentración valle superior dentro del rango objetivo para obtener una eficacia óptima, en función de la tolerabilidad.

La dosis es individualizada, se debe ajustar aumentando la dosis en incrementos de 2,5 mg para alcanzar las concentraciones valle objetivo para respuesta clínica óptima. Al planificar un ajuste de dosis, se debe considerar la eficacia, la seguridad, el tratamiento concomitante y las concentraciones valle actuales. El ajuste de dosis es individualizado, se puede calcular con una simple fórmula:

$$\text{nueva dosis de everolimus} = \text{dosis actual} \times (\text{concentración objetivo} / \text{concentración actual})$$

Por ejemplo, la dosis actual de un paciente calculado sobre ASC es de 2,5 mg con una concentración en estado estacionario de 4 ng/ml. Para obtener una concentración objetivo por encima del límite inferior de la  $C_{\min}$  de 5 ng/ml, p.ej. 8 ng/ml, la nueva dosis de everolimus sería 5 mg (un aumento de 2,5 mg en la dosis diaria actual). En estos casos, cuando la dosis revisada no es múltiplo de 2,5 mg, se debe redondear a la siguiente dosis disponible en comprimidos.

Las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos con SEGA concuerdan con las de la población adulta con SEGA, excepto para pacientes de 1 año a menos de 3 años de edad, y en aquellos con insuficiencia hepática (ver la sección «Insuficiencia hepática» a continuación y la sección 5.2).

El volumen de SEGA se debe evaluar aproximadamente 3 meses después de iniciar el tratamiento con Votubia, con ajustes de dosis subsiguientes que tengan en cuenta los cambios en el volumen de SEGA, las correspondientes concentraciones valle, y la tolerabilidad.

Una vez se alcanza una dosis estable, se deben monitorizar las concentraciones valle cada 3 a 6 meses en pacientes que presenten cambios en su ASC o cada 6 a 12 meses en pacientes con un ASC estable, a lo largo de la duración del tratamiento.

El tratamiento debe continuar mientras haya beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la próxima dosis según la pauta prescrita.

#### Ajuste de dosis debido a reacciones adversas

El manejo de las sospechas de reacciones adversas graves o intolerables puede requerir una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con Votubia. Para las reacciones adversas de Grado 1, normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Si se requiere una reducción de la dosis, la dosis recomendada es aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Para reducciones de dosis por debajo de la dosis más baja disponible, se debe considerar la administración de la dosis a días alternos.

La Tabla 1 resume las recomendaciones de ajuste de dosis para reacciones adversas específicas (ver también la sección 4.4).

**Tabla 1 Recomendaciones de ajuste de dosis de Votubia**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste de dosis de Votubia</b>
Neumonitis no infecciosa	Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Interrumpir el tratamiento si no se consigue una recuperación en 4 semanas.
	Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Votubia hasta que los síntomas pasen a Grado $\leq 1$ . Considerar el reinicio del tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Si la toxicidad recurre a Grado 3, se debe considerar la interrupción del tratamiento.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
Estomatitis	Grado 2	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis. Si la estomatitis recurre a Grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
Otras toxicidades no hematológicas (excluyendo eventos metabólicos)	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no se requiere ajuste de dosis. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir temporalmente la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis. Si la toxicidad recurre a Grado 2, interrumpir el tratamiento con Votubia hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Considerar reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Si la toxicidad recurre a Grado 3, considerar la interrupción.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
Eventos metabólicos (p.ej.: hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 2	No se requiere ajuste de dosis.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis. Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.

Trombocitopenia	Grado 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis.
	Grado 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
Neutropenia	Grado 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	No se requiere ajuste de dosis.
	Grado 3 ( $<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis.
	Grado 4 ( $<0.5 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
Neutropenia febril	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) y sin fiebre. Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
<sup>1</sup> El grado se basa en los criterios de nomenclatura común para acontecimientos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)		

#### Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco

Para los pacientes tratados para SEGA es **necesaria** la monitorización terapéutica de las concentraciones en sangre de everolimus, utilizando un ensayo validado. Las concentraciones valle deberán evaluarse como mínimo 1 semana después de la dosis de inicio, después de cualquier cambio en la dosis o en la forma farmacéutica, después del inicio o de un cambio en la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5) o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (ver la sección «Insuficiencia hepática» más adelante y sección 5.2). Las concentraciones valle se deberán evaluar de 2 a 4 semanas después del inicio o de un cambio en la administración conjunta de inductores de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5) ya que se tiene que tener en cuenta el tiempo de degradación natural del inductor enzimático.

Para los pacientes tratados para angiomiolipoma renal asociado con CET se puede considerar la **opción** de monitorización terapéutica de las concentraciones en sangre de everolimus, utilizando un ensayo validado, (ver sección 5.1) después del inicio o de un cambio en la administración concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5) o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (ver la sección «Insuficiencia hepática» más adelante y sección 5.2).

Siempre que sea posible se debe utilizar el mismo ensayo y laboratorio para la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco a lo largo del tratamiento.

#### Cambio de forma farmacéutica

Votubia está disponible en dos formas farmacéuticas: comprimidos y comprimidos dispersables. Votubia comprimidos y Votubia comprimidos dispersables **no** se deben utilizar de forma intercambiable. Las dos formas farmacéuticas no se tienen que combinar para conseguir la dosis deseada. La misma forma farmacéutica se tiene que utilizar de forma consistente, de acuerdo a la indicación que está siendo tratada.

Al pasar de una forma farmacéutica a otra, la dosis se debe ajustar a la dosis en miligramos más próxima de la nueva forma farmacéutica y las concentraciones valle de everolimus se deben evaluar como mínimo 1 semana después (ver la sección «Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco»).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Pacientes con angiomiolipoma renal asociado con CET:

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): la dosis recomendada es de 7,5 mg diarios
- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): la dosis recomendada es de 5 mg diarios
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): Votubia sólo está recomendado si el beneficio deseado supera el riesgo. En este caso, no se debe superar una dosis de 2,5 mg diarios (ver las secciones 4.4 y 5.2)

Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child-Pugh) cambia durante el tratamiento.

Pacientes con SEGA asociado con CET:

Pacientes de <18 años de edad:

No se recomienda el uso de Votubia en pacientes de <18 años de edad con SEGA e insuficiencia hepática.

Pacientes de  $\geq 18$  años de edad:

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): 75% de la dosis de inicio recomendada calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima)
- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): 50% de la dosis de inicio recomendada calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima)
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): Votubia solo está recomendado si el beneficio deseado supera el riesgo. En este caso, no se debe sobrepasar el 25% de la dosis calculada en base a la ASC (redondeada a la próxima dosis).

Se deben evaluar las concentraciones valle de everolimus en sangre total como mínimo 1 semana después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Votubia en niños de 0 a 18 años con angiomiolipoma renal asociado con CET en ausencia de SEGA. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia ni el perfil farmacocinético de Votubia en niños menores de 1 año con CET que tienen SEGA. No se dispone de datos (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Los resultados de un ensayo clínico no mostraron un impacto de Votubia sobre el crecimiento y el desarrollo en la pubertad.

## Forma de administración

Votubia debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida (ver sección 5.2). Los comprimidos de Votubia deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse. Para pacientes con CET que tienen SEGA y que no pueden tragar los comprimidos, el(los) comprimido(s) pueden dispersarse completamente en un vaso con aproximadamente 30 ml de agua removiendo suavemente hasta que el(los) comprimido(s) está(n) completamente disgregados (aproximadamente 7 minutos), inmediatamente antes de beberlo. Después de haber tragado la dispersión, cualquier resto debe volver a dispersarse en el mismo volumen de agua y debe tragarse (ver sección 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. Se ha descrito neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) de forma muy frecuente en pacientes tratados con everolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado (ver sección 4.8). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presentan signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas mediante las pruebas adecuadas. Se debe descartar la presencia de infecciones oportunistas como neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC) en el diagnóstico diferencial de neumonitis no infecciosa (ver la sección «Infecciones» a continuación). Deberá advertirse a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento del mismo.

Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que tengan pocos o ningún síntoma pueden continuar el tratamiento con Votubia sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados, se debe considerar la interrupción del tratamiento hasta la mejoría de los síntomas. Puede estar indicado el uso de corticosteroides. Puede reiniciarse el tratamiento con Votubia a una dosis diaria aproximadamente un 50% más baja que la dosis administrada previamente.

Para los casos con síntomas graves de neumonitis no infecciosa, deberá interrumpirse el tratamiento con Votubia y puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. Puede reiniciarse el tratamiento con Votubia a una dosis diaria aproximadamente un 50% más baja que la dosis administrada previamente dependiendo de las circunstancias clínicas individuales.

Para pacientes que requieren el uso de corticoesteroides para el tratamiento de neumonitis no infecciosa, se puede considerar la profilaxis para neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC).



## Infecciones

Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver sección 4.8). En pacientes tratados con everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis, candidiasis o neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC) e infecciones víricas incluyendo reactivación del virus de la hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (p.ej. provocando sepsis [incluyendo shock séptico], insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente con desenlace mortal en pacientes adultos y pediátricos (ver sección 4.8).

Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección con Votubia. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Votubia. Durante el tratamiento con Votubia, deberán estar alerta para detectar los signos y síntomas de infección; si se diagnostica una infección, establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la interrupción del tratamiento con Votubia.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con Votubia deberá interrumpirse de inmediato y permanentemente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

Se han notificado casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron everolimus. La NPJ/NPC se puede asociar con el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar el uso de profilaxis para NPJ/NPC cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

## Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con everolimus (ver sección 4.3), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxis, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (p.ej. hinchazón en las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

## Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (p.ej. hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5).

## Estomatitis

En pacientes tratados con Votubia la estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal es la reacción adversa notificada de forma más frecuente (ver sección 4.8). La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas tratadas con Afinitor (everolimus) más exemestano sugirió que una solución oral de corticoides sin alcohol, administrada como enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento, puede disminuir la incidencia y gravedad de la estomatitis (ver sección 5.1). Por lo tanto el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico (en adultos) y/o terapéutico de tratamientos tópicos, tales como una solución oral de corticoides sin alcohol en forma de enjuague bucal. Sin embargo, se debe evitar los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo, ya que pueden exacerbar la condición. Se recomienda el control de la aparición de infecciones fúngicas y su tratamiento, especialmente en pacientes que están siendo tratados con medicamentos a base de corticoides. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se haya diagnosticado una infección fúngica (ver sección 4.5).

## Hemorragia

Se han notificado casos graves de hemorragia, algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con everolimus en el ámbito oncológico. No se han notificado casos graves de hemorragia renal en el ámbito del CET.

Se recomienda precaución en pacientes tratados con Votubia, especialmente durante el uso concomitante de principios activos que afectan la función plaquetaria o que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos. Los profesionales sanitarios y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas de hemorragia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo para la hemorragia.

## Insuficiencia renal

En pacientes tratados con Votubia se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal (ver sección 4.8). La función renal de los pacientes debe controlarse, especialmente los pacientes que tienen factores de riesgo adicionales que pueden alterar más la función renal.

## Pruebas de laboratorio y controles

### Función renal

En pacientes tratados con Votubia se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después.

### Glucosa en sangre

En pacientes tratados con Votubia se ha notificado hiperglucemia (ver sección 4.8). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después. Se recomienda un control más frecuente cuando Votubia se administra de forma conjunta con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, deberá conseguirse un control glucémico óptimo del paciente antes de empezar el tratamiento con Votubia.

### Lípidos en sangre

En pacientes tratados con Votubia se ha notificado dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). También se recomienda el control del colesterol y los triglicéridos en la sangre antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después, así como el manejo con el tratamiento médico adecuado.

### Parámetros hematológicos

En pacientes tratados con Votubia se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver sección 4.8). Se recomienda el control del hemograma completo antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después.

## Interacciones

Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o un inductor **moderado** de CYP3A4 y/o de PgP, se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones valle de everolimus así como ajustes de dosis de Votubia (ver sección 4.5).

El tratamiento concomitante con inhibidores **potentes** de CYP3A4/PgP supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de Votubia y de inhibidores **potentes**.

Se debe tener precaución cuando se administre Votubia en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico, debido a la posibilidad de interacciones entre los fármacos. Si se administra Votubia con sustratos de CP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico (p.ej. pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina, derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno o carbamazepina) se debe controlar al paciente por la aparición de reacciones adversas descritas en la información de producto del sustrato de CYP3A4 administrado por vía oral (ver sección 4.5).

#### Insuficiencia hepática

Votubia no está recomendado en los pacientes:

- **≥18 años de edad** y con insuficiencia hepática grave concomitante (Child-Pugh C) a menos que el beneficio potencial supere los riesgos (ver las secciones 4.2 y 5.2).
- **<18 años de edad con SEGA** y con insuficiencia hepática concomitante (Child-Pugh A, B y C) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Vacunas

Durante el tratamiento con Votubia deberá evitarse el uso de vacunas vivas (ver sección 4.5). Para los pacientes pediátricos con SEGA que no requieran tratamiento inmediato, se aconseja completar la pauta recomendada de vacunación infantil con virus vivos antes de iniciar el tratamiento, según las guías locales de tratamiento.

#### Complicaciones en la cicatrización de heridas

La alteración en la cicatrización de heridas es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluyendo Votubia. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Votubia en el periodo peri-quirúrgico.

#### Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Complicaciones de la radioterapia

Se han notificado reacciones graves e intensas a la radiación (tales como esofagitis por radiación, neumonitis por radiación y daño cutáneo por radiación), incluyendo casos mortales, cuando se tomó everolimus durante la radioterapia o poco tiempo después. Por lo tanto, se debe tener precaución debido a la potenciación de la toxicidad de la radioterapia, en pacientes que tomen everolimus con una estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado el síndrome de recuerdo de la radiación (SRR) en pacientes tratados con everolimus que han recibido radioterapia en el pasado. En caso de aparición del SRR, se debe considerar la interrupción o la finalización del tratamiento con everolimus.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Everolimus es un sustrato de CYP3A4, y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la PgP. Por lo tanto, la absorción y la consiguiente eliminación de everolimus puede verse influenciada por productos que afectan a CYP3A4 y/o a PgP. *In vitro*, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6.

En la Tabla 2 que se adjunta a continuación se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP.

##### Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de PgP pueden aumentar las concentraciones de everolimus en la sangre disminuyendo el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

##### Inductores de CYP3A4 y de PgP que disminuyen las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de everolimus en la sangre aumentando el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

**Tabla 2 Efectos de otros principios activos sobre everolimus**

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/ C <sub>max</sub> de Everolimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
<b>Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3 veces (intervalo 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de Votubia y de inhibidores potentes.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
<b>Telitromicina, claritromicina</b>		
<b>Nefazodona</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		

<b>Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP</b>		
<b>Eritromicina</b>	AUC ↑4,4 veces (intervalo 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 veces (intervalo 0,9-3,5)	<p>Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP.</p> <p><i>Para pacientes con angiomiolipoma renal asociado con CET:</i> Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, puede considerarse la reducción de dosis a 5 mg o 2,5 mg diarios. Sin embargo no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Debido a la variabilidad entre sujetos los ajustes de dosis recomendados pueden no ser óptimos en todos los individuos, por tanto se recomienda un estrecho control de las reacciones adversas. Si se interrumpe el tratamiento con un inhibidor moderado, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de Votubia vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante (ver también Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco en la sección 4.2).</p> <p><i>Para pacientes con SEGA asociado con CET:</i> Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, reducir la dosis diaria aproximadamente un 50%. Puede requerirse una mayor reducción de dosis para manejar las reacciones adversas (ver las secciones 4.2 y 4.4). Las concentraciones valle de everolimus deberán evaluarse como mínimo 1 semana después de la adición de un inhibidor moderado de CYP3A4 o PgP. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor moderado, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes de que la dosis de Votubia vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante. Las concentraciones</p>
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 veces C <sub>max</sub> ↑ 2,2 veces	
<b>Verapamilo</b>	AUC ↑3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 veces (intervalo 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporina oral</b>	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</b>	AUC ↑ 2,5 veces C <sub>max</sub> ↑ 2,5 veces	
<b>Fluconazol</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedarona</b>	No estudiado. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	

		valle de everolimus deberá evaluarse como mínimo 1 semana más tarde (ver las secciones 4.2 y 4.4)
<b>Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente)	Deberá evitarse la combinación.
<b>Inductores potentes y moderados de CYP3A4</b>		
<b>Rifampicina</b>	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (intervalo 10-70%)	Evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4.  <i>Para pacientes con angiomiolipoma renal asociado con CET:</i>
<b>Dexametasona</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de Votubia de 10 mg al día a 20 mg al día utilizando aumentos de dosis de 5 mg o menores aplicados en el Día 4 y 8 tras el inicio del inductor. Esta dosis de Votubia se predice para ajustar el AUC al intervalo observado sin inductores. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis. Si se interrumpe el tratamiento con un inductor, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática) antes de que la dosis de Votubia vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta (ver también Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco en la sección 4.2).
<b>Antiepilépticos (p.ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
<b>Efavirenz, nevirapina</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	<i>Para pacientes con SEGA asociado con CET:</i> Los pacientes tratados con inductores potentes de CYP3A4 pueden requerir un aumento de la dosis de Votubia para alcanzar la misma exposición que los pacientes que no toman inductores potentes. Debe ajustarse la dosis para conseguir concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, la dosis diaria puede aumentar 2,5 mg cada 2 semanas, comprobando el nivel valle y evaluando la tolerabilidad antes de aumentar la dosis.

		<p>La adición de otro inductor potente de CYP3A4 no requiere un nuevo ajuste de dosis. Valorar el nivel de las concentraciones valle de everolimus a las 2 semanas después del inicio del nuevo inductor. Ajustar la dosis con incrementos de 2,5 mg para mantener las concentraciones valle objetivo.</p> <p>La interrupción de alguno de los inductores potentes de CYP3A4 no requiere un nuevo ajuste de dosis. Valorar el nivel de las concentraciones valle de everolimus a las 2 semanas después de la interrupción de uno de los inductores potentes de CYP3A4. Si se interrumpe el tratamiento con todos los inductores potentes, debe considerarse un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática) antes de que la dosis de Votubia vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta. Las concentraciones valle de everolimus deben evaluarse 2 a 4 semanas más tarde, ya que se tiene que tener en cuenta el tiempo de degradación natural del inductor enzimático (ver las secciones 4.2 y 4.4)</p>
<b>Hierba de San Juan</b> <i>(Hypericum perforatum)</i>	No estudiado. Se espera una disminución importante en la exposición.	No se deben utilizar los preparados que contienen Hierba de San Juan durante el tratamiento con everolimus

#### Agentes a los que everolimus puede alterar su concentración plasmática

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la administración conjunta de una dosis oral de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, con everolimus supuso un aumento del 25% en la  $C_{max}$  de midazolam y un aumento del 30% en la  $AUC_{(0-inf)}$  de midazolam. Es probable que el efecto sea debido a la inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de everolimus. Por tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los sustratos de CYP3A4 administrados conjuntamente por vía oral. Sin embargo, no se espera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los sustratos de CYP3A4 administrados sistémicamente (ver sección 4.4).

En EXIST-3 (estudio CRAD001M2304), everolimus aumentó en un 10% las concentraciones de dosis previas de los antiepilépticos carbamazepina, clobazam y del metabolito de clobazam, N-desmetilclobazam. El aumento en las concentraciones de dosis previas de estos antiepilépticos puede que no sean clínicamente significativas, pero se pueden considerar ajustes de dosis para antiepilépticos de margen terapéutico estrecho, como p. ej. carbamazepina. Everolimus no tuvo impacto en las concentraciones de las dosis previas de los antiepilépticos que son sustrato de CYP3A4 (clonaxepam, diazepam, felbamato y zonisamida).

### Uso concomitante de inhibidores de ECA

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (ver sección 4.4).

### Vacunas

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con Votubia y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Votubia. Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a.

### Tratamiento con radioterapia

Se ha notificado una potenciación de la toxicidad del tratamiento con radioterapia en pacientes tratados con everolimus (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción altamente efectivo (p.ej. métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectados, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos [DIU], y/o esterilización femenina/masculina) mientras reciben tratamiento con everolimus, y durante hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento.

No se debe prohibir a los pacientes varones si desean intentar tener hijos.

### Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva incluyendo embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para las personas.

No se recomienda el uso de everolimus durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna. Sin embargo, en ratas, everolimus y/o sus metabolitos se excretan rápidamente a la leche (ver sección 5.3). Por tanto, las mujeres que toman everolimus no deberán dar lactancia materna durante el tratamiento y durante las 2 semanas después de la última dosis.

### Fertilidad

Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en pacientes hombres y mujeres, sin embargo en pacientes mujeres se ha observado amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado de hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH) (ver también sección 5.3 para las observaciones preclínicas sobre los sistemas reproductivos masculino y femenino). En base a resultados preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con everolimus (ver sección 5.3)



## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Votubia tiene una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con Votubia.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Tres ensayos fase III pivotaes, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, incluyendo periodos de tratamiento de doble ciego y abierto, y un ensayo fase II, de un solo brazo, abierto, no aleatorizado contribuyeron al perfil de seguridad de Votubia (n=612, que incluyen 409 pacientes <18 años; mediana de duración de la exposición de 36,8 meses [rango 0,5 a 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Este fue un ensayo de fase III, controlado, doble ciego, aleatorizado que compara el tratamiento adyuvante de exposición baja y alta de everolimus (rango de exposición bajo [EB] 3-7 ng/ml [n = 117] y rango de exposición alto [EA] 9-15 ng/ml [n = 130]) frente a placebo (n = 119), en pacientes con esclerosis tuberosa y crisis epilépticas de inicio parcial refractarias que estén tomando de 1 a 3 antiepilépticos. La mediana de duración del periodo de doble ciego fue de 18 semanas. La mediana de duración de la exposición acumulada a Votubia (361 pacientes que tomaron al menos una dosis de everolimus) fue de 30,4 meses (rango de 0,5 a 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Este fue un ensayo de fase III, controlado, doble ciego, aleatorizado, de everolimus (n=79) frente a placebo (n=39) en pacientes con CET más angiomiolipoma renal (n=113) o bien con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica más angiomiolipoma renal (n=5). La mediana de duración del tratamiento ciego del estudio fue de 48,1 semanas (intervalo 2 a 115) para pacientes que recibían Votubia y 45,0 semanas (intervalo 9 a 115) para los que recibían placebo. La mediana de duración de la exposición acumulada a Votubia (112 pacientes que tomaron al menos una dosis de everolimus) fue de 46,9 meses (intervalo 0,5 a 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Este fue un ensayo de fase III, controlado, doble ciego, aleatorizado de everolimus (n=78) frente a placebo (n=39) en pacientes con CET que presentan SEGA, independientemente de la edad. La mediana de duración del tratamiento ciego del estudio fue de 52,2 semanas (intervalo 24 a 89) para pacientes que recibían Votubia y de 46,6 semanas (intervalo 14 a 88) para los que recibían placebo. La mediana de duración de la exposición acumulada a Votubia (111 pacientes que tomaron al menos una dosis de everolimus) fue de 47,1 meses (intervalo 1,9 a 58,3).
- **CRAD001C2485:** Este fue un ensayo fase II, de un único brazo, abierto, prospectivo de everolimus en pacientes con SEGA (n=28). La mediana de duración de la exposición fue de 67,8 meses (intervalo 4,7 a 83,2).

A continuación se describen los efectos adversos considerados asociados con el uso de Votubia (reacciones adversas), basado en la revisión y evaluación médica de todos los efectos adversos notificados en los anteriores estudios.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 1/10$ ) a partir de los datos de seguridad agrupados son (en orden decreciente): estomatitis, pirexia, nasofaringitis, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, vómitos, tos, erupción, cefalea, amenorrea, acné, neumonía, infección del tracto urinario, sinusitis, menstruación irregular, faringitis, disminución del apetito, fatiga, hipercolesterolemia, e hipertensión.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) fueron neumonía, estomatitis, amenorrea, neutropenia, pirexia, menstruación irregular, hipofosfatemia, diarrea y celulitis. Los grados corresponden a la Versión 3.0 y 4.03. de CTCAE.

## Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 muestra la incidencia de las reacciones adversas basada en datos agrupados de pacientes que recibieron everolimus en tres estudios de CET (incluyendo la fase de extensión doble ciego y abierta, en caso aplicable). Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en estudios de CET**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía <sup>a</sup> , infección del tracto urinario, sinusitis, faringitis
Frecuentes	Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis vírica, gingivitis
Poco frecuentes	Herpes zóster, sepsis, bronquitis vírica
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuente	Insomnio, agresividad, irritabilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Disgeusia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Linfoedema
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Epistaxis, neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estomatitis <sup>b</sup> , diarrea, vómitos
Frecuentes	Estreñimiento, náusea, dolor abdominal, flatulencia, dolor bucal, gastritis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción <sup>c</sup> , acné
Frecuentes	Sequedad de la piel, dermatitis acneiforme, prurito, alopecia
Poco frecuentes	Angioedema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Rhabdomiolysis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Proteinuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Muy frecuentes	Amenorrea <sup>d</sup> , menstruación irregular <sup>d</sup>
Frecuentes	Menorragia, quiste ovárico, hemorragia vaginal
Poco frecuentes	Retraso en la menstruación <sup>d</sup>

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia, fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la hormona luteizante en la sangre, disminución de peso
Poco frecuente	Aumento de la hormona folículoestimulante en la sangre
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuencia no conocida <sup>e</sup>	Síndrome de recuerdo de la radiación, potenciación de la reacción a radioterapia
<sup>a</sup>	Incluye neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC).
<sup>b</sup>	Incluye (muy frecuentes) estomatitis, úlceras en la boca, úlcera aftosa (frecuentes) úlceras en la lengua, úlceras en los labios y (poco frecuentes) dolor gingival, glositis.
<sup>c</sup>	Incluye (muy frecuentes) erupción; (frecuente) erupción eritematosa, eritema y (poco frecuentes),erupción generalizada, erupción maculo-papular, erupción macular.
<sup>d</sup>	Frecuencia basada en un número de mujeres de 10 a 55 años de edad durante el tratamiento en los datos agrupados.
<sup>e</sup>	Reacción adversa identificada en el ámbito poscomercialización.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace mortal. La reactivación de infección es una reacción esperada durante periodos de inmunosupresión.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas postautorización, se ha asociado everolimus con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace mortal), proteinuria y aumento de la creatinina sérica. Se recomienda controlar la función renal (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, everolimus se ha asociado con acontecimientos hemorrágicos. En raras ocasiones, se observaron desenlaces mortales en el ámbito oncológico (ver sección 4.4). No se notificaron casos graves de hemorragia renal en el ámbito del CET.

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización, everolimus se ha asociado con casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal (ver sección 4.4).

Se observaron otras reacciones adversas relevantes en los ensayos clínicos en oncología y en notificaciones espontáneas post-autorización, que fueron insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, alteración en la cicatrización de heridas e hiperglucemia.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post-autorización, se ha notificado angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de la ECA (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

En el estudio de fase II, 22 de los 28 pacientes con SEGA estudiados tenían menos de 18 años y en el estudio pivotal de fase III, 101 de los 117 pacientes con SEGA estudiados tenían menos de 18 años. En el estudio pivotal de fase III, en pacientes con CET que presentan crisis epilépticas refractarias, 299 de los 366 pacientes estudiados fueron menores de 18 años. El tipo, frecuencia y gravedad general de las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes han sido generalmente consistentes con las observadas en adultos, con la excepción de las infecciones, que se notificaron con mayor frecuencia y gravedad en niños menores de 6 años. Un total de 49 de los 137 pacientes menores de 6 años (36%) tenían infecciones de grado 3/4, frente a 53 de los 272 pacientes de 6 a <18 años (19%) y a 27 de 203 pacientes mayores de 18 años (13%). Se notificaron dos casos de muerte por infección en 409 pacientes menores de 18 años que recibieron everolimus.

## Pacientes de edad avanzada

En la agrupación de datos de seguridad oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con everolimus tenían  $\geq 65$  años. El número de pacientes oncológicos con una reacción adversa que supuso interrupción del tratamiento con everolimus fue superior en pacientes con edad  $\geq 65$  años (20% frente a 13%). Las reacciones adversas más frecuentes que supusieron una interrupción del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), fatiga, disnea y estomatitis.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable en la población adulta.

Es esencial evaluar los niveles de everolimus en la sangre en casos de sospecha de sobredosis. En todos los casos de sobredosis deberán iniciarse medidas de soporte generales. Everolimus no se considera dializable a ningún grado relevante (menos del 10% se eliminó en 6 horas de hemodiálisis).

## Población pediátrica

Un número limitado de pacientes pediátricos han sido expuestos a dosis superiores a 10 mg/m<sup>2</sup>/día. No se han notificado signos de toxicidad aguda en estos casos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EG02

#### Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Everolimus puede reducir los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En pacientes con CET, el tratamiento con everolimus aumenta los niveles de VEGF-A y disminuye los niveles de VEGF-D. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Los supresores de los oncogenes complejos de esclerosis tuberosa 1 & 2 son dos reguladores primarios de la señalización de mTORC1. La pérdida de TSC1 o de TSC2 da lugar a niveles elevados de rheb-GTP, una GTPasa de la familia ras, que interacciona con el complejo mTORC1 para causar su activación. La activación de mTORC1 da lugar a una cascada de señalización de quinasa, incluyendo la activación de las quinasas S6. En el síndrome de CET, las mutaciones inactivantes de los genes TSC1 o TSC2 causaron la formación de hamartomas por todo el cuerpo.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Angiomiolipoma renal asociado con CET

Se llevó a cabo el ensayo EXIST-2 (estudio CRAD001M2302), un ensayo aleatorizado, controlado, de fase III, para evaluar la eficacia y seguridad de Votubia en pacientes con CET más angiomiolipoma renal. Un requisito para la inclusión fue la presencia de al menos un angiomiolipoma de  $\geq 3$  cm en el diámetro más largo utilizando TC/RM (basado en una evaluación radiológica local).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta del angiomiolipoma basado en una revisión radiológica central independiente. El análisis se estratificó por uso de antiepilépticos inductores enzimáticos en el momento de la aleatorización (si/no).

Las variables secundarias clave incluyeron tiempo hasta la progresión del angiomiolipoma y tasa de respuesta de la lesión cutánea.

Se aleatorizaron un total de 118 pacientes, 79 a Votubia 10 mg diarios y 39 a placebo. La mediana de edad fue de 31 años (intervalo: 18 a 61 años; 46,6% tenían  $< 30$  años en el momento de la inclusión), el 33,9% eran hombres, y el 89,0% eran Caucásicos. De los pacientes aleatorizados, el 83,1% presentaban angiomiolipomas de  $\geq 4$  cm (28,8%  $\geq 8$  cm), el 78,0% presentaban angiomiolipomas bilaterales, y 39,0% habían recibido una embolización/nefrectomía renal previa; el 96,6% tenían lesiones cutáneas en el momento inicial y el 44,1% presentaban lesiones diana tipo SEGA (al menos un SEGA de  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo).

Los resultados mostraron que se alcanzó el objetivo primario relacionado con la mejor respuesta global del angiomiolipoma con la mejor tasa de respuesta global de 41,8% (IC 95%: 30,8, 53,4) para el brazo de Votubia comparado con 0% (IC 95%: 0,0, 9,0) para el brazo de placebo ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 4).

Sobre el reconocimiento de que el tratamiento con everolimus fue superior al tratamiento con placebo, los pacientes tratados inicialmente con placebo se les permitió cambiar a everolimus en el momento de la progresión del angiomiolipoma. Para el análisis final (4 años después del último paciente randomizado), la mediana de duración de la exposición a everolimus fue de 204,1 semanas (rango 2 a 278). La mejor tasa de respuesta global del angiomiolipoma había aumentado a 58,0% (IC del 95%: 48,3, 67,3), con una tasa de enfermedad estable de 30,4% (Tabla 4).

Entre los pacientes tratados con everolimus durante el estudio, no se notificaron ningún caso de angiomiolipoma relacionado con nefrectomía y solo un caso de embolización renal.

**Tabla 4**    **EXIST-2 - Respuesta del angiomyolipoma**

	Análisis primario <sup>3</sup>		Valor de p	Análisis final <sup>4</sup>
	Votubia n=79	Placebo n=39		Votubia n=112
<b>Análisis primario</b>				
<b>Tasa de respuesta del angiomyolipoma<sup>1,2</sup> – %</b>	41,8	0	<0,0001	58,0
IC 95%	30,8, 53,4	0,0, 9,0		48,3, 67,3
<b>Mejor respuesta global del angiomyolipoma – %</b>				
Respuesta	41,8	0		58,0
Enfermedad estable	40,5	79,5		30,4
Progresión	1,3	5,1		0,9
No evaluable	16,5	15,4		10,7
<sup>1</sup>	Según una revisión radiológica central independiente			
<sup>2</sup>	Las respuestas del angiomyolipoma se confirmaron con un escáner repetido. La respuesta se definió como: $\geq 50\%$ de reducción en la suma del volumen del angiomyolipoma respecto al valor basal, más la ausencia de un nuevo angiomyolipoma de $\geq 1,0$ cm en el diámetro más largo, más ningún aumento en el volumen renal de $>20\%$ respecto al nadir, más la ausencia de sangrado relacionado con angiomyolipoma de grado $\geq 2$ .			
<sup>3</sup>	Análisis primario durante el periodo de doble ciego.			
<sup>4</sup>	Análisis final que incluye los pacientes cruzados del brazo de placebo; la mediana de duración de la exposición a everolimus fue de 204,1 semanas.			

Se observaron efectos del tratamiento sobre la tasa de respuesta del angiomyolipoma consistentes entre todos los subgrupos evaluados (p.ej. uso de antiepilépticos inductores enzimáticos frente a no uso de antiepilépticos inductores enzimáticos, sexo, edad y raza) en el análisis primario de eficacia.

En el análisis final, mejoró la reducción en el volumen del angiomyolipoma con el tratamiento a largo plazo con *Votubia*. En la semana 12, 96 y 192, se observaron reducciones de  $\geq 30\%$  del volumen en 75,0%, 80,6% y 85,2% de los pacientes tratados, respectivamente. Del mismo modo, en los mismos tiempos, se observó  $\geq 50\%$  de reducción en el volumen en el 44,2%, 63,3% y 68,9% de los pacientes tratados, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta la progresión del angiomyolipoma fue de 11,4 meses en el grupo de placebo y no se alcanzó en el brazo de everolimus (HR 0,08, IC 95%: 0,02, 0,37;  $p < 0,0001$ ). Se observaron progresiones en un 3,8% de pacientes en el brazo de everolimus comparado con un 20,5% en el brazo de placebo. Las tasas estimadas libres de progresión a 6 meses fueron 98,4% para el brazo de everolimus y 83,4% para el brazo de placebo. En el análisis final, no se alcanzó la mediana de tiempo hasta progresión del angiomyolipoma. Se observaron progresiones de angiomyolipoma en el 14,3% de los pacientes. La tasa libre de progresión de angiomyolipoma estimada a los 24 meses y 48 meses fue de 91,6% y de 83,1%, respectivamente.

En el análisis primario, se observaron tasas de respuesta en las lesiones cutáneas de 26,0% (IC 95%: 16,6, 37,2) para el brazo de *Votubia* y 0% (IC 95%: 0,0, 9,5) para el brazo de placebo ( $p = 0,0002$ ). En el análisis final, la tasa de respuesta en las lesiones cutáneas había aumentado a 68,2% (IC 95%: 58,5, 76,9), con un paciente con respuesta completa en las lesiones cutáneas confirmada clínicamente y ningún paciente con progresión, como mejor respuesta.

En un análisis exploratorio de pacientes con CET con angiomyolipoma que tuvieran también SEGA, la tasa de respuesta de SEGA (proporción de pacientes con una reducción del  $\geq 50\%$  en el volumen de la lesión sin progresión respecto al valor inicial) fue del 10,3% en el brazo de everolimus en el análisis primario (frente a ninguna respuesta de los 13 pacientes aleatorizados con placebo con lesiones SEGA al inicio) y aumentó al 48,0%, en el análisis final.

Un análisis post-hoc de subgrupos del EXIST-2 (ensayo CRAD001M2302) llevada a cabo en el momento del análisis primario demostró que la tasa de respuesta del angiomiolipoma se reduce por debajo del límite de 5 ng/ml (Tabla 5).

**Tabla 5** EXIST-2 – Tasas de respuesta del angiomiolipoma por categoría de  $C_{\min}$  por promedio de tiempo, en el análisis primario

Categoría de $C_{\min}$ por promedio de tiempo	Número de pacientes	Tasa de respuesta	Intervalo de confianza 95%
$\leq 5$ ng/ml	20	0,300	0,099, 0,501
$> 5$ ng/ml	42	0,524	0,373, 0,675
Diferencia <sup>1</sup>		-0,224	-0,475, 0,027

<sup>1</sup> Diferencia es " $\leq 5$  ng/ml" menos " $> 5$  ng/ml"

### SEGA asociado con CET

#### *Ensayo de fase III en pacientes con SEGA*

Se llevó a cabo el ensayo EXIST-1 (ensayo CRAD001M2301), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de fase III de Votubia frente a placebo, en pacientes con SEGA independientemente de su edad. Se aleatorizaron los pacientes en una relación 2:1 para recibir Votubia o bien el correspondiente placebo. Un requisito para la inclusión fue la presencia de al menos una lesión SEGA de  $\geq 1,0$  cm en el diámetro más largo utilizando RM (basado en una evaluación radiológica local). Además, para la inclusión se requirió evidencia radiológica seriada de crecimiento de SEGA, presencia de una nueva lesión de SEGA  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo, o aparición o empeoramiento de hidrocefalia.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta de SEGA basado en una revisión radiológica central independiente. El análisis se estratificó por uso de antiepilépticos inductores enzimáticos en el momento de la aleatorización (sí/no).

Las variables secundarias claves en orden jerárquico de evaluación incluyeron el cambio absoluto en la frecuencia de los eventos convulsivos totales por EEG cada 24 horas desde el nivel basal a la semana 24, el tiempo hasta la progresión de SEGA y la tasa de respuesta de la lesión cutánea.

Se aleatorizaron un total de 117 pacientes, 78 a Votubia y 39 a placebo. Los dos brazos de tratamiento estaban en general bien equilibrados respecto a las características demográficas y las características basales de la enfermedad y el tratamiento previo anti-SEGA. En la población total, el 57,3% de los pacientes era de sexo masculino y el 93,2% eran caucásicos. La mediana de edad para el total de la población era de 9,5 años (intervalo de edad para el brazo con Votubia: 1,0 a 23,9; intervalo de edad para el brazo con placebo: 0,8 a 26,6), el 69,2% de los pacientes tenían edades de 3 a  $< 18$  años y el 17,1% tenían  $< 3$  años en el momento del reclutamiento.

De los pacientes aleatorizados, el 79,5% presentaban SEGAs bilaterales, el 42,7% presentaban  $\geq 2$  lesiones diana de SEGA, el 25,6% presentaban crecimiento inferior, el 9,4% presentaban evidencia de invasión parenquimatosa profunda, el 6,8% presentaban evidencia radiográfica de hidrocefalia y el 6,8% habían tenido una cirugía previa relacionada con SEGA. El 94,0% presentaban lesiones cutáneas en el momento inicial y el 37,6% presentaban lesiones de angiomiolipoma renal diana (al menos un angiomiolipoma de  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo).

La mediana de duración del tratamiento en el ensayo ciego fue de 9,6 meses (intervalo: 5,5 a 18,1) para pacientes que recibieron Votubia y 8,3 meses (intervalo: 3,2 a 18,3) para los que recibieron placebo.

Los resultados mostraron que Votubia fue superior a placebo para la variable principal de mejor respuesta global de SEGA ( $p < 0,0001$ ). Las tasas de respuesta fueron 34,6% (IC 95%: 24,2, 46,2) para el brazo de Votubia comparado con 0% (IC 95%: 0,0, 9,0) para el brazo de placebo (Tabla 6) Además, los 8 pacientes en el brazo de Votubia que presentaban evidencia radiográfica de hidrocefalia a nivel basal presentaron un descenso en el volumen ventricular.

A los pacientes inicialmente tratados con placebo se les permitió pasar a everolimus en el momento de progresión de SEGA y tras el reconocimiento que el tratamiento con everolimus era superior al tratamiento con placebo. A todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de everolimus se les realizó un seguimiento hasta la interrupción del tratamiento o hasta completar el estudio. En el momento del análisis final, la mediana de duración de la exposición entre todos estos pacientes fue de 204,9 semanas (intervalo: 8,1 a 253,7). La mejor tasa de respuesta global de SEGA había aumentado a un 57,7% (IC95%: 47,9, 67,0) en el análisis final.

Ningún paciente necesitó intervención quirúrgica para SEGA durante el curso completo del estudio.

**Tabla 6**    **EXIST-1 – Respuesta de SEGA**

	Análisis primario <sup>3</sup>			Análisis final <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	Valor de p	Votubia N=111
Tasa de respuesta de SEGA <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
IC 95%	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
<b>Mejor respuesta global de SEGA - (%)</b>				
Respuesta	34,6	0		57,7
Enfermedad estable	62,8	92,3		39,6
Progresión	0	7,7		0
No evaluable	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> según revisión radiológica independiente central

<sup>2</sup> se confirmaron las respuestas de SEGA con un escáner repetido. Se definió la respuesta como:  $\geq 50\%$  de reducción en la suma del volumen de SEGA comparado al basal, más ausencia de empeoramiento inequívoco de las lesiones no diana de SEGA, más la ausencia de nuevo SEGA de  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo, más ausencia de empeoramiento o aparición de hidrocefalia

<sup>3</sup> Análisis primario para el periodo de doble ciego

<sup>4</sup> Análisis final que incluye pacientes que pasaron del grupo de placebo al de everolimus; la mediana de duración de la exposición a everolimus fue de 204,9 semanas

Se observaron efectos del tratamiento consistentes entre todos los subgrupos evaluados (es decir, uso de antiepilépticos inductores enzimáticos frente al no uso de antiepilépticos inductores enzimáticos, sexo y edad) en el análisis primario.

Durante el periodo de doble ciego, la disminución del volumen de SEGA fue evidente dentro de las 12 semanas iniciales del tratamiento con Votubia: el 29,7% de los pacientes (22/74) presentaron una reducción de  $\geq 50\%$  en el volumen y el 73,0% de los pacientes (54/74) presentaron una reducción  $\geq 30\%$  en el volumen. La reducción sostenida fue evidente en la semana 24, el 41,9% de los pacientes (31/74) presentaron una reducción de  $\geq 50\%$  y el 78,4% de los pacientes (58/74) presentaron una reducción  $\geq 30\%$  en el volumen de SEGA.



En la población tratada con everolimus (N=111) en el estudio, incluyendo pacientes que pasaron del grupo de placebo al de everolimus, la respuesta del tumor, que empezó ya después de 12 semanas con everolimus, se mantuvo posteriormente en el tiempo. La proporción de pacientes que alcanzaron al menos un 50% de reducción del volumen de SEGA fue de 45,9% (45/98) y 62,1% (41/66) en las semanas 96 y 192 después del inicio del tratamiento con everolimus. De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron al menos un 30% de reducción en el volumen de SEGA fue de 71,4% (70/98) y del 77,3% (51/66) en las semanas 96 y 192 después del inicio del tratamiento con everolimus.

El análisis de la primera variable secundaria clave, el cambio en la frecuencia de las convulsiones, no fue concluyente; por lo tanto, a pesar que se observaron resultados positivos para las dos variables secundarias siguientes (tiempo hasta la progresión de SEGA y tasa de respuesta de lesión cutánea), no pueden ser declaradas formalmente como estadísticamente significativas.

En ninguno de los dos brazos de tratamiento no se ha alcanzado la mediana de tiempo hasta la progresión de SEGA basado en revisión radiológica central. Se observó progresión únicamente en el brazo de placebo (15,4%;  $p=0,0002$ ). Las tasas estimadas libre de progresión a los 6 meses fueron 100% para el brazo de Votubia y 85,7% para el brazo de placebo. El seguimiento a largo plazo de los pacientes aleatorizados a everolimus y los pacientes aleatorizados a placebo que pasaron al tratamiento con everolimus demostró respuestas duraderas.

En el momento del análisis primario, Votubia demostró mejoría clínicamente significativa en la respuesta de la lesión cutánea ( $p=0,0004$ ) con unas tasas de respuesta del 41,7% (IC 95%: 30,2, 53,9) para el brazo de Votubia y 10,5% (IC 95%: 2,9, 24,8) para el brazo placebo. En el análisis final, la tasa de respuesta de la lesión cutánea aumentó a 58,1% (IC95%: 48,1, 67,7).

#### *Estudio de fase II en pacientes con SEGA*

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto, de un único brazo, de fase II (Estudio CRAD001C2485), para evaluar la seguridad y eficacia de Votubia en pacientes con SEGA. Se requirió evidencia radiológica seriada del crecimiento del SEGA para participar en el ensayo.

La variable principal de eficacia fue el cambio en el volumen de SEGA durante la fase central de tratamiento de 6 meses, evaluado por una revisión radiológica central independiente. Después de la fase central de tratamiento, los pacientes se podían incluir en una fase de extensión en que el volumen de SEGA se evaluaba cada 6 meses.

En total, 28 pacientes recibieron tratamiento con Votubia; la mediana de edad fue de 11 años (intervalo 3 a 34), 61% hombres, 86% Caucásicos. Trece pacientes (46%) presentaron un SEGA secundario más pequeño, incluyendo 12 en el ventrículo contralateral.

El volumen de SEGA primario se redujo en el mes 6 comparado con el valor basal ( $p<0,001$  [ver Tabla 7]). Ningún paciente desarrolló nuevas lesiones, empeoramiento de la hidrocefalia o aumento en la presión intracraneal, y ninguno requirió resección quirúrgica u otro tratamiento para SEGA.

**Tabla 7 Cambio en el volumen de SEGA primario a lo largo del tiempo**

Volumen de SEGA (cm3)	Revisión central independiente						
	Basal n=28	Mes 6 n=27	Mes 12 n=26	Mes 24 n=24	Mes 36 n=23	Mes 48 n=24	Mes 60 n=23
<b>Volumen del tumor primario</b>							
Media	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(desviación estándar)	(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
Rango	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
<b>Reducción respecto al basal</b>							
Media		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(desviación estándar)		(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
Rango		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	-0,74 - 9,84
<b>Porcentaje de reducción respecto al basal, n (%)</b>							
≥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)
Sin cambio		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Incremento		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustez y consistencia del análisis primario fueron apoyadas por:

- el cambio en el volumen del SEGA primario según la valoración del investigador local ( $p < 0,001$ ), con 75,0% y 39,3% de pacientes experimentando reducciones de  $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$ , respectivamente
- el cambio en el volumen total de SEGA según la revisión central independiente ( $p < 0,001$ ) o la valoración del investigador local ( $p < 0,001$ ).

Un paciente alcanzó el criterio predeterminado para el éxito del tratamiento ( $>75\%$  de reducción en el volumen de SEGA) y salió temporalmente del tratamiento del ensayo; sin embargo, en la nueva evaluación a los 4,5 meses se hizo evidente un nuevo crecimiento de SEGA y se reinició el tratamiento.

El seguimiento a largo plazo hasta una mediana de duración de 67,8 meses (intervalo: 4,7 a 83,2) demostró una eficacia mantenida.

### Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Votubia (ver las secciones 4.4 y 4.8). En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (N=92), se administró a las pacientes tratamiento tópico con una solución oral sin alcohol de dexametasona 0,5 mg/5 ml, como enjuague bucal (4 veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento), al inicio del tratamiento con Afinitor (everolimus, 10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y la gravedad de la estomatitis. La incidencia de estomatitis de Grado  $\geq 2$  a las 8 semanas fue de 2,4% (n=2/85 pacientes evaluables) que fue inferior a lo notificado históricamente. La incidencia de estomatitis de Grado 1 fue de 18,8% (n=16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis de Grado 3 o 4. El perfil de seguridad global en este estudio fue consistente con el perfil ya establecido para everolimus en el ámbito de oncología y de CET, con la excepción de un ligero incremento en la frecuencia de candidiasis oral que se notificó en un 2,2% (n=2/92) de pacientes.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Votubia en todos los grupos de la población pediátrica en angiomiolipoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Votubia en uno o más grupos de la población pediátrica con epilepsia refractaria asociada a CET (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus ( $C_{max}$ ) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La  $C_{max}$  es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de PgP.

### Efecto de la comida

En individuos sanos, las comidas con un alto contenido en grasa redujeron la exposición sistémica a Votubia 10 mg comprimidos (medido como AUC) en un 22% y la concentración máxima en sangre  $C_{max}$  en un 54%. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32% y la  $C_{max}$  en un 42%.

En individuos sanos que recibieron una dosis de 9 mg (3x3 mg) de Votubia comprimidos dispersables en suspensión, la ingesta de comida con un alto contenido en grasa redujo el AUC en un 11,7% y la concentración máxima en sangre  $C_{max}$  en un 59,8%. En el caso de comidas ligeras en grasa, la reducción fue del 29,5% para el AUC y del 50,2% para la  $C_{max}$ .

Sin embargo, la comida no tuvo un efecto evidente sobre el perfil concentración-tiempo de la fase posterior a la absorción en las 24 horas post administración en cualquiera de las formas farmacéuticas.

### Biodisponibilidad/bioequivalencia relativa

En un estudio de biodisponibilidad relativa, el  $AUC_{0-inf}$  de 5 x 1 mg comprimidos de everolimus administrado como suspensión en agua era equivalente a 5 x 1 mg comprimidos de everolimus administrados como comprimidos intactos y la  $C_{max}$  de 5 x 1 mg de comprimidos de everolimus en suspensión fue el 72% de 5 x 1 mg de comprimidos de everolimus intactos.

En un estudio de bioequivalencia, el  $AUC_{0-inf}$  de los comprimidos dispersables de 5 mg administrado como suspensión en agua era equivalente a 5 x 1 mg comprimidos de everolimus intactos, y  $C_{max}$  de los comprimidos dispersable de 5 mg en suspensión era el 64% de 5 x 1 mg comprimidos de everolimus intactos.

## Distribución

La relación sangre-plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml es de 17% a 73%. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de Votubia, aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en sangre total está retenida en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Los estudios preclínicos indican:

- Una rápida captación de everolimus en el cerebro seguida por un flujo lento.
- Los metabolitos radioactivos de everolimus[ $^3H$ ] no cruzan de forma significativa la barrera hematoencefálica.
- Una penetración de everolimus en el cerebro dependiente de la dosis, que es consistente con la hipótesis de saturación de la bomba de flujo presente en las células endoteliales capilares del cerebro.
- La administración concomitante del inhibidor de PgP, ciclosporina, aumenta la exposición de everolimus en el córtex cerebral, que es consistente con la inhibición de PgP en la barrera hematoencefálica.

No existen datos clínicos sobre la distribución de everolimus en el cerebro humano. Estudios preclínicos en ratas demuestran la distribución en el cerebro después de la administración por ambas vías, intravenosa y oral.

## Biotransformación

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de PgP. Después de la administración oral, everolimus es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado en el plasma humano seis metabolitos principales de everolimus, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de anillo abierto hidrolíticos, y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales utilizadas en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio everolimus. Por tanto, everolimus se considera que es la que contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

## Eliminación

La media del valor CL/F de everolimus después de la administración de 10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

No se han llevado a cabo estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer; sin embargo, se dispone de datos de los estudios realizados en pacientes trasplantados. Después de la administración de una dosis única de everolimus marcado radiactivamente junto con ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces, mientras el 5% se excretó en la orina. La sustancia original no se detectó en la orina ni en las heces.

## Farmacocinética en el estado estacionario

Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el  $AUC_{0-\tau}$  en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las 2 semanas. La  $C_{max}$  es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. La  $t_{max}$  se alcanza 1-2 horas después de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la  $AUC_{0-\tau}$  y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia hepática

Se evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Votubia en dos estudios de dosis única oral de Votubia comprimidos en 8 y 34 individuos adultos con función hepática alterada respecto a individuos con función hepática normal.

En el primer estudio, el AUC media de everolimus en 8 individuos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue el doble de la determinada en 8 individuos con función hepática normal.

En el segundo estudio de 34 individuos con diferente función hepática alterada en comparación con los individuos normales, se observó un aumento de 1,6 veces, 3,3 veces y 3,6 veces en la exposición (es decir  $AUC_{0-inf}$ ) para individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente.

Las simulaciones de farmacocinética de múltiples dosis apoyan las recomendaciones de dosis en individuos con insuficiencia hepática basada en su estado de Child-Pugh.

En base a los resultados de los dos estudios, se recomienda realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético en una población de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de everolimus. La insuficiencia renal post-transplante (intervalo de aclaramiento de creatinina: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

### Población pediátrica

En pacientes con SEGA, la  $C_{min}$  de everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango de dosis desde 1,35 mg/m<sup>2</sup> a 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

En pacientes con SEGA, la media geométrica de los valores de  $C_{min}$  normalizados a la dosis en mg/m<sup>2</sup> en pacientes con edad <10 años y entre 10-18 años fue inferior, un 54% y un 40% respectivamente, que en los observados en adultos (>18 años de edad), sugiriendo que el aclaramiento de everolimus era superior en pacientes más jóvenes. Datos limitados en pacientes de <3 años de edad (n=13) indican que el aclaramiento normalizado según ASC es aproximadamente dos veces superior en pacientes con baja ASC (ASC de 0,556 m<sup>2</sup>) que en adultos. Por lo tanto se asume que en pacientes de <3 años de edad se podría alcanzar antes el estado estacionario (ver sección 4.2 para recomendaciones de dosis).

No se ha estudiado la farmacocinética de everolimus en pacientes más jóvenes de 1 año de edad. Sin embargo se ha informado que la actividad de CYP3A4 se reduce al nacer e incrementa durante el primer año de vida, lo que podría afectar al aclaramiento de estos pacientes.

Un análisis farmacocinético de 111 pacientes con SEGA de 1,0 a 27,4 años (incluidos 18 pacientes de 1 año a menos de 3 años de edad con ASC de 0,42 m<sup>2</sup> a 0,74 m<sup>2</sup>) mostró que el aclaramiento normalizado según ASC es generalmente mayor en pacientes más jóvenes. Las simulaciones de modelos farmacocinéticos poblacionales mostraron que para alcanzar  $C_{min}$  dentro del rango de 5 a 15 ng/ml en pacientes más jóvenes de 3 años de edad con SEGA sería necesario una dosis de inicio de 7 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 4.2).

### Pacientes de edad avanzada

En una evaluación farmacocinética en una población de pacientes con cáncer, no se detectó una influencia significativa de la edad (27-85 años) sobre el aclaramiento oral de everolimus.

### Características étnicas

El aclaramiento oral (CL/F) es similar en pacientes con cáncer japoneses y caucásicos con funciones hepáticas similares. En base a un análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento oral (CL/F) es una media del 20% superior en pacientes trasplantados negros.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El perfil de seguridad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos minipigs, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies; los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones; páncreas (degranulación y vacuolación de células exocrinas en monos y minicerdos, respectivamente, y degeneración de las células de los islotes en monos), y los ojos (opacidades lenticulares en la línea de sutura anterior) sólo en ratas. En ratas se observaron cambios menores en los riñones (exacerbación de la lipofusina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron indicaciones de toxicidad en los riñones en monos o minipigs.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en minipigs, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a unos niveles de exposición sistémica dentro del intervalo de la exposición terapéutica o superior, con la excepción de los efectos en ratas, que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se vio afectada la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg y superiores, así como la motilidad espermática, el recuento de cabezas de espermatozoides y los niveles de testosterona plasmática disminuyeron a 5 mg/kg, valor que se encuentra en el intervalo terapéutico y que causó una reducción de la fertilidad masculina. Se observó evidencia de reversibilidad.

En estudios de reproducción en animales no se vio afectada la fertilidad femenina. Sin embargo, dosis de everolimus por vía oral en ratas hembra de  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximadamente 4% de la  $AUC_{0-24h}$  en pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios) provocaron aumentos en las pérdidas pre-implementación.

Everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, everolimus causó embrio/fototoxicidad a la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (p.ej. fisura esternal) aumentó a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en un aumento de resorciones tardías.

En estudios de toxicidad juvenil en ratas, la toxicidad sistémica incluyó una disminución del aumento del peso corporal, del consumo de comida, y un retraso en el tiempo para alcanzar algunos puntos clave del desarrollo, con una recuperación total o parcial después del cese de la dosis. Con la posible excepción del hallazgo en el cristalino específico de las ratas (donde los animales jóvenes parecían ser más susceptibles), parece que no existe una diferencia significativa en la sensibilidad de los animales jóvenes a las reacciones adversas de everolimus en comparación a los animales adultos. El estudio de toxicidad con monos jóvenes no mostró ninguna toxicidad relevante.

Los estudios de genotoxicidad que cubrieron los objetivos genotóxicos relevantes no mostraron evidencia de actividad clastogénica o mutogénica. La administración de everolimus durante un periodo de hasta 2 años no indicó ningún potencial oncogénico en ratones y ratas hasta las dosis más altas, correspondientes respectivamente a 4,3 y 0,2 veces la exposición clínica estimada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidroxitolueno butilado (E321)  
Estearato de magnesio  
Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Crospovidona tipo A  
Lactosa anhidra

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster unidosis perforado de Aluminio/poliamida/aluminio/PVC que contiene 10 x 1 comprimidos.

#### Votubia 2,5 mg comprimidos

Envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos.

#### Votubia 5 mg comprimidos

Envases que contienen 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos.

#### Votubia 10 mg comprimidos

Envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se desconoce el grado de absorción de everolimus por la exposición tópica. Por lo tanto, se recomienda a los cuidadores que eviten el contacto con la suspensión. Se deben lavar las manos cuidadosamente antes y después de la preparación de la suspensión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Votubia 2,5 mg comprimidos

EU/1/11/710/001-003

Votubia 5 mg comprimidos

EU/1/11/710/004-005

Votubia 10 mg comprimidos

EU/1/11/710/006-008

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 02 de septiembre de 2011

Fecha de la última renovación: 23 de julio de 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Votubia 1 mg comprimidos dispersables  
Votubia 2 mg comprimidos dispersables  
Votubia 3 mg comprimidos dispersables  
Votubia 5 mg comprimidos dispersables

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Votubia 1 mg comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene 1 mg de everolimus

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene 0,98 mg de lactosa

### Votubia 2 mg comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene 2 mg de everolimus.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido dispersable contiene 1,96 mg de lactosa.

### Votubia 3 mg comprimidos dispersables

Cada comprimido dispersable contiene 3 mg de everolimus.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido dispersable contiene 2,94 mg de lactosa.

### Votubia 5 mg comprimidos dispersables

Cada comprimidos dispersable contiene 5 mg de everolimus.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido dispersable contiene 4,90 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable.

### Votubia 1 mg comprimidos dispersables

Comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, de aproximadamente 7,1 mm de diámetro, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «D1» en una cara y «NVR» en la otra.

### Votubia 2 mg comprimidos dispersables

Comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, de aproximadamente 9,1 mm de diámetro, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «D2» en una cara y «NVR» en la otra.

### Votubia 3 mg comprimidos dispersables

Comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, de aproximadamente 10,1 mm de diámetro, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «D3» en una cara y «NVR» en la otra.

### Votubia 5 mg comprimidos dispersables

Comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, de aproximadamente 12,1 mm de diámetro, con un borde biselado y sin ranura, con la inscripción «D5» en una cara y «NVR» en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Crisis epilépticas refractarias asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET)

Votubia está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 2 años con crisis epilépticas de inicio parcial refractaria, con o sin generalización secundaria, asociadas con CET.

#### Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA, por sus siglas en inglés) asociado con el CET

Votubia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con SEGA asociado con CET que requieren intervención terapéutica pero no son susceptibles a cirugía.

La evidencia está basada en el análisis del cambio de volumen de SEGA. No se ha demostrado un beneficio clínico adicional, como la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Votubia deberá iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con CET y en la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco.

#### Posología

Para obtener el efecto terapéutico óptimo puede requerirse un cuidadoso ajuste de la dosis. Las dosis tolerables y efectivas varían entre pacientes. El tratamiento antiepiléptico concomitante puede afectar el metabolismo de everolimus y puede contribuir a esta variabilidad (ver sección 4.5).

La dosis es individualizada en función del Área de Superficie Corporal (ASC) utilizando la fórmula de Dubois, donde el peso (P) está en kilogramos y la altura (A) en centímetros:

$$ASC = (P^{0,425} \times A^{0,725}) \times 0,007184$$

#### Dosis de inicio y concentraciones valle objetivo en SEGA asociado a CET

La dosis de inicio recomendada de Votubia para el tratamiento de pacientes con SEGA es de 4,5 mg/m<sup>2</sup>. Se recomienda una dosis de inicio más alta, 7 mg/m<sup>2</sup>, en pacientes de 1 año a menos de 3 años de edad de acuerdo a las simulaciones farmacocinéticas (ver sección 5.2). Se pueden combinar las diferentes dosis de comprimidos dispersables de Votubia para alcanzar la dosis deseada.

Las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos con SEGA concuerdan con las de la población adulta con SEGA, excepto para pacientes de 1 año a menos de 3 años de edad, y en aquellos con insuficiencia hepática (ver la sección «Insuficiencia hepática» a continuación y la sección 5.2).

#### Dosis de inicio y concentraciones valle objetivo en CET y crisis epilépticas refractarias

En la Tabla 1 se muestra la dosis de inicio recomendada de Votubia para pacientes con crisis epilépticas. Se pueden combinar diferentes dosis de los comprimidos dispersables para conseguir la dosis deseada.

**Tabla 1 Dosis de inicio de Votubia en pacientes con CET y crisis epilépticas refractarias**

<b>Edad</b>	<b>Dosis de inicio sin inductor CYP3A4/PgP</b>	<b>Dosis de inicio con inductor CYP3A4/PgP</b>
<6 años	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 años	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

La dosis recomendada para población pediátrica con crisis epilépticas es consistente a la de los adultos, excepto para niños de 2 a 6 años (ver la Tabla 1 de arriba), y en aquellos con insuficiencia hepática (ver la sección «Insuficiencia hepática» a continuación y sección 5.2.)

#### Monitorización de la dosis

Las concentraciones valle de everolimus en sangre total se deben evaluar como mínimo 1 semana después del inicio del tratamiento. La dosis se debe ajustar para alcanzar concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml. La dosis se puede aumentar para alcanzar unas concentraciones valle mayores dentro del rango objetivo para obtener una eficacia óptima, en función de la tolerabilidad.

#### Ajuste de dosis

La dosis es individualizada, y se debe ajustar aumentando la dosis en incrementos de 1 a 4 mg para alcanzar las concentraciones valle objetivo para respuesta clínica óptima. Al planificar un ajuste de dosis, se debe considerar la eficacia, la seguridad, el tratamiento concomitante y las concentraciones valle actuales. El ajuste de dosis es individualizado, se puede calcular con una simple fórmula:

$$\text{nueva dosis de everolimus} = \text{dosis actual} \times (\text{concentración objetivo} / \text{concentración actual})$$

Por ejemplo, la dosis actual de un paciente calculado sobre ASC es de 4 mg con una concentración en estado estacionario de 4 ng/ml. Para obtener una concentración objetivo por encima del límite inferior de la C<sub>min</sub> de 5 ng/ml, p.ej. 8 ng/ml, la nueva dosis de everolimus sería 8 mg (un aumento de 4 mg en la dosis diaria actual).

#### Monitorización a largo plazo

En pacientes con CET que tengan SEGA, el volumen de SEGA se debe evaluar, de forma aproximada 3 meses después de iniciar el tratamiento con Votubia, con ajustes de dosis subsiguientes que tengan en cuenta los cambios en el volumen de SEGA, las correspondientes concentraciones valle, y la tolerabilidad.

En pacientes con CET que tengan SEGA y pacientes con CET y crisis epilépticas refractarias, una vez se alcanza una dosis estable, se deben monitorizar las concentraciones valle cada 3 a 6 meses en pacientes que presenten cambios en su ASC o cada 6 a 12 meses en pacientes con un ASC estable, a lo largo de la duración del tratamiento.

El tratamiento debe continuar mientras haya beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino tomar la próxima dosis según la pauta prescrita.

#### Ajuste de dosis debido a reacciones adversas

El manejo de las sospechas de reacciones adversas graves o intolerables puede requerir una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con Votubia. Para las reacciones adversas de Grado 1, normalmente no se requiere ajuste de la dosis. Si se requiere una reducción de la dosis, la dosis recomendada es aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Para reducciones de dosis por debajo de la dosis más baja disponible, se debe considerar la administración de la dosis a días alternos.

La Tabla 2 resume las recomendaciones de ajuste de dosis para reacciones adversas específicas (ver también la sección 4.4).

**Tabla 2 Recomendaciones de ajuste de dosis de Votubia**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Gravedad<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste de dosis de Votubia</b>
Neumonitis no infecciosa	Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Interrumpir el tratamiento si no se consigue una recuperación en 4 semanas.
	Grado 3	Interrumpir el tratamiento con Votubia hasta que los síntomas pasen a Grado $\leq 1$ . Considerar el reinicio del tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Si la toxicidad recurre a Grado 3, se debe considerar la interrupción del tratamiento.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
Estomatitis	Grado 2	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis. Si la estomatitis recurre a Grado 2, interrumpir la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
Otras toxicidades no hematológicas (excluyendo eventos metabólicos)	Grado 2	Si la toxicidad es tolerable, no se requiere ajuste de dosis. Si la toxicidad se vuelve intolerable, interrumpir temporalmente la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis. Si la toxicidad recurre a Grado 2, interrumpir el tratamiento con Votubia hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ . Considerar reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente. Si la toxicidad recurre a Grado 3, considerar la interrupción.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
Eventos metabólicos (p.ej.: hiperglucemia, dislipidemia)	Grado 2	No se requiere ajuste de dosis.
	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis. Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.

Trombocitopenia	Grado 2 ( $<75, \geq 50 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis.
	Grado 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
Neutropenia	Grado 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	No se requiere ajuste de dosis.
	Grado 3 ( $<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis.
	Grado 4 ( $<0.5 \times 10^9/l$ )	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
Neutropenia febril	Grado 3	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) y sin fiebre. Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
	Grado 4	Interrumpir el tratamiento con Votubia.
<sup>1</sup> El grado se basa en los criterios de nomenclatura común para acontecimientos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)		

#### Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco

Es **necesaria** la monitorización terapéutica de las concentraciones en sangre de everolimus, utilizando un ensayo validado. Las concentraciones valle deberán evaluarse como mínimo 1 semana después de la dosis de inicio, después de cualquier cambio en la dosis o en la forma farmacéutica, después del inicio o de un cambio en la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5) o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (ver «Insuficiencia hepática» más adelante y sección 5.2). Las concentraciones valle se deberán evaluar de 2 a 4 semanas después del inicio o de un cambio en la administración conjunta de inductores de CYP3A4 (ver las secciones 4.4 y 4.5) ya que se tiene que tener en cuenta el tiempo de degradación natural del inductor enzimático. Siempre que sea posible se debe utilizar el mismo ensayo y laboratorio para la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco a lo largo del tratamiento.

#### Cambio de forma farmacéutica

Votubia está disponible en dos formas farmacéuticas: comprimidos y comprimidos dispersables. Votubia comprimidos y Votubia comprimidos dispersables **no** se deben utilizar de forma intercambiable. Las dos formas farmacéuticas no se tienen que combinar para conseguir la dosis deseada. Se debe utilizar la misma forma farmacéutica de manera consistente, según la indicación de que esté tratando.

Al pasar de una forma farmacéutica a otra, la dosis se debe ajustar a la dosis en miligramos más próxima de la nueva forma farmacéutica y las concentraciones valle de everolimus se deben evaluar como mínimo 1 semana después (ver la sección «Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco»).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Pacientes de <18 años de edad:

No se recomienda el uso de Votubia en pacientes de <18 años de edad con SEGA o que tengan crisis epilépticas refractarias e insuficiencia hepática.

Pacientes de  $\geq 18$  años de edad:

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): 75% de la dosis de inicio recomendada calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima)
- Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): 50% de la dosis de inicio recomendada calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima)
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): Votubia sólo se recomienda si el beneficio deseado supera el riesgo. En este caso, no debe sobrepasarse el 25% de la dosis calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima).

Se deben evaluar las concentraciones valle de everolimus en sangre total como mínimo 1 semana después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia ni el perfil farmacocinético de Votubia en niños menores de 1 año con CET que tienen SEGA. No se dispone de datos (ver las secciones 5.1 y 5.2).

No se ha establecido la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de Votubia en niños menores de 2 años con CET y crisis epilépticas refractarias. Actualmente los datos disponibles están descritos en la sección 5.2, pero no puede hacerse una recomendación posológica.

Los resultados de un ensayo clínico no mostraron un impacto de Votubia sobre el crecimiento y el desarrollo en la pubertad.

### Forma de administración

Votubia debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día, sistemáticamente con comida o bien sin comida (ver sección 5.2).

Los comprimidos dispersables de Votubia se deben tomar sólo como una suspensión y no se tienen que tragar enteros ni masticar ni triturar. La suspensión se puede preparar o bien en una jeringa oral o en un vaso pequeño. Se debe prestar atención para asegurarse que se ingiere la dosis completa.

Se debe administrar la suspensión inmediatamente después de la preparación. Si no se administra dentro de los 30 minutos posteriores a la preparación cuando se utiliza la jeringa oral o 60 minutos cuando se usa un vaso pequeño, la suspensión se tiene que desechar y se debe preparar una nueva suspensión (ver sección 6.3). Sólo se debe utilizar agua como vehículo.

Para más información sobre la manipulación, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Neumonitis no infecciosa

La neumonitis no infecciosa es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluido everolimus. Se ha descrito neumonitis no infecciosa (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial) de forma muy frecuente en pacientes tratados con everolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado (ver sección 4.8). Algunos casos fueron graves y, en raras ocasiones, con desenlace mortal. Debe considerarse un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presentan signos y síntomas respiratorios inespecíficos como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en aquellos en que se han descartado causas infecciosas, neoplásicas y otras causas no médicas mediante las pruebas adecuadas. Se debe descartar la presencia de infecciones oportunistas como neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC) en el diagnóstico diferencial de neumonitis no infecciosa (ver la sección «Infecciones» a continuación). Deberá advertirse a los pacientes que comuniquen de inmediato cualquier nuevo síntoma respiratorio o un empeoramiento del mismo.

Los pacientes que presenten cambios radiológicos indicativos de neumonitis no infecciosa y que tengan pocos o ningún síntoma pueden continuar el tratamiento con Votubia sin ajustar la dosis. Si los síntomas son moderados, se debe considerar la interrupción del tratamiento hasta la mejoría de los síntomas. Puede estar indicado el uso de corticosteroides. Puede reiniciarse el tratamiento con Votubia a una dosis diaria aproximadamente un 50% más baja que la dosis administrada previamente.

Para los casos con síntomas graves de neumonitis no infecciosa, deberá interrumpirse el tratamiento con Votubia y puede estar indicado el uso de corticosteroides hasta que desaparezcan los síntomas clínicos. Puede reiniciarse el tratamiento con Votubia a una dosis diaria aproximadamente un 50% más baja que la dosis administrada previamente dependiendo de las circunstancias clínicas individuales.

Para pacientes que requieren el uso de corticosteroides para el tratamiento de neumonitis no infecciosa, se puede considerar la profilaxis para neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC).

##### Infecciones

Everolimus tiene propiedades inmunosupresoras y puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o por protozoos, incluyendo infecciones causadas por patógenos oportunistas (ver sección 4.8). En pacientes tratados con everolimus se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis, candidiasis o neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC) e infecciones víricas incluyendo reactivación del virus de la hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (p.ej. provocando sepsis [incluido *shock séptico*], insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente con desenlace mortal en pacientes adultos y pediátricos (ver sección 4.8).

Los médicos y los pacientes deberán ser conscientes del aumento de riesgo de infección con Votubia. Las infecciones previas deberán tratarse adecuadamente y haberse curado completamente antes de iniciar el tratamiento con Votubia. Durante el tratamiento con Votubia, deberán estar alerta para detectar los signos y síntomas de infección; si se diagnostica una infección, establecer el tratamiento adecuado rápidamente y considerar la interrupción del tratamiento con Votubia.

Si se diagnostica una infección fúngica sistémica invasiva, el tratamiento con Votubia deberá interrumpirse de inmediato y permanentemente y el paciente deberá recibir el tratamiento antifúngico adecuado.

Se han notificado casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron everolimus. La NPJ/NPC se puede asociar con el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Se debe considerar el uso de profilaxis para NPJ/NPC cuando se requiera el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con everolimus (ver sección 4.3), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, anafilaxis, disnea, sofocos, dolor en el pecho o angioedema (p.ej. hinchazón en las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria).

### Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (p.ej. hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5).

### Estomatitis

En pacientes tratados con Votubia la estomatitis, incluyendo úlceras en la boca y mucositis bucal es la reacción adversa notificada de forma más frecuente (ver sección 4.8). La estomatitis aparece principalmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Un estudio de un único brazo en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas tratadas con Afinitor (everolimus) más exemestano sugirió que una solución oral de corticoides sin alcohol, administrada como enjuague bucal durante las primeras 8 semanas de tratamiento, puede disminuir la incidencia y gravedad de la estomatitis (ver sección 5.1). Por lo tanto el manejo de la estomatitis puede incluir el uso profiláctico (en adultos) y/o terapéutico de tratamientos tópicos, tales como una solución oral de corticoides sin alcohol en forma de enjuague bucal. Sin embargo, se debe evitar los productos que contengan alcohol, peróxido de hidrógeno, yodo y derivados del tomillo, ya que pueden exacerbar la condición. Se recomienda el control de la aparición de infecciones fúngicas y su tratamiento, especialmente en pacientes que están siendo tratados con medicamentos a base de corticoides. No deberán utilizarse agentes antifúngicos a menos que se haya diagnosticado una infección fúngica (ver sección 4.5).

### Hemorragia

Se han notificado casos graves de hemorragia, algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con everolimus en el ámbito oncológico. No se han notificado casos graves de hemorragia renal en el ámbito del CET.

Se recomienda precaución en pacientes tratados con Votubia, especialmente durante el uso concomitante de principios activos que afectan la función plaquetaria o que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos. Los profesionales sanitarios y los pacientes deben estar atentos a los signos y síntomas de hemorragia durante el periodo de tratamiento, especialmente si se combinan factores de riesgo para la hemorragia.

### Insuficiencia renal

En pacientes tratados con Votubia se han observado casos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal (ver sección 4.8). La función renal de los pacientes debe controlarse, especialmente los pacientes que tienen factores de riesgo adicionales que pueden alterar más la función renal.



## Pruebas de laboratorio y controles

### Función renal

En pacientes tratados con Votubia se han notificado casos de elevaciones de creatinina sérica, normalmente leves, y proteinuria (ver sección 4.8). Se recomienda controlar la función renal, incluyendo la determinación de nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina o de creatinina sérica antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después.

### Glucosa en sangre

En pacientes tratados con Votubia se ha notificado hiperglucemia (ver sección 4.8). Se recomienda el control de la glucosa sérica en ayunas antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después. Se recomienda un control más frecuente cuando Votubia se administra de forma conjunta con otros medicamentos que pueden inducir hiperglucemia. Si es posible, deberá conseguirse un control glucémico óptimo del paciente antes de empezar el tratamiento con Votubia.

### Lípidos en sangre

En pacientes tratados con Votubia se ha notificado dislipemia (incluyendo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). También se recomienda el control del colesterol y los triglicéridos en la sangre antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después, así como el manejo con el tratamiento médico adecuado.

### Parámetros hematológicos

En pacientes tratados con Votubia se ha notificado disminución de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos y plaquetas (ver sección 4.8). Se recomienda el control del hemograma completo antes de empezar el tratamiento con Votubia y periódicamente después.

## Interacciones

Deberá evitarse la administración conjunta con inhibidores e inductores de CYP3A4 y/o de la bomba de flujo de varios fármacos, la glicoproteína P (PgP). Si no puede evitarse la administración conjunta de un inhibidor o un inductor *moderado* de CYP3A4 y/o de PgP, se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones valle de everolimus así como ajustes de dosis de Votubia (ver sección 4.5).

El tratamiento concomitante con inhibidores *potentes* de CYP3A4/PgP supone un fuerte aumento de las concentraciones plasmáticas de everolimus (ver sección 4.5). En la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en esta situación. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante de Votubia y de inhibidores *potentes*.

Se debe tener precaución cuando se administre Votubia en combinación con sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico, debido a la posibilidad de interacciones entre los fármacos. Si se administra Votubia con sustratos de CP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico (p.ej. pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina, derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno o carbamazepina) se debe controlar al paciente por la aparición de reacciones adversas descritas en la información de producto del sustrato de CYP3A4 administrado por vía oral (ver sección 4.5).

## Insuficiencia hepática

Votubia no está recomendado en los pacientes:

- **≥18 años de edad con SEGA o con crisis epilépticas refractarias** y con insuficiencia hepática grave concomitante (Child-Pugh C) a menos que el beneficio potencial supere el riesgo (ver las secciones 4.2 y 5.2).
- **<18 años de edad con SEGA o con crisis epilépticas refractarias** y con insuficiencia hepática concomitante (Child-Pugh A, B y C) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

## Vacunas

Durante el tratamiento con Votubia deberá evitarse el uso de vacunas vivas (ver sección 4.5). Para los pacientes pediátricos que no requieran tratamiento inmediato, se aconseja completar la pauta recomendada de vacunación infantil con virus vivos antes de iniciar el tratamiento, según las guías locales de tratamiento.

## Complicaciones en la cicatrización de heridas

La alteración en la cicatrización de heridas es un efecto de clase de los derivados de rapamicina, incluyendo Votubia. Por lo tanto, deberá tenerse precaución con el uso de Votubia en el periodo peri-quirúrgico.

## Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## Complicaciones de la radioterapia

Se han notificado reacciones graves e intensas a la radiación (tales como esofagitis por radiación, neumonitis por radiación y daño cutáneo por radiación), incluyendo casos mortales, cuando se tomó everolimus durante la radioterapia o poco tiempo después. Por lo tanto, se debe tener precaución debido a la potenciación de la toxicidad de la radioterapia, en pacientes que tomen everolimus con una estrecha relación temporal con la radioterapia.

Además, se ha notificado el síndrome de recuerdo de la radiación (SRR) en pacientes tratados con everolimus que han recibido radioterapia en el pasado. En caso de aparición del SRR, se debe considerar la interrupción o la finalización del tratamiento con everolimus.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Everolimus es un sustrato de CYP3A4, y también es un sustrato y un inhibidor moderado de la PgP. Por lo tanto, la absorción y la consiguiente eliminación de everolimus puede verse influenciada por productos que afectan a CYP3A4 y/o a PgP. *In vitro*, everolimus es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y un inhibidor mixto de CYP2D6.

En la Tabla 3 que se adjunta a continuación se detallan las interacciones conocidas y teóricas con inhibidores e inductores seleccionados de CYP3A4 y de PgP.

### Inhibidores de CYP3A4 y de PgP que aumentan las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inhibidores de CYP3A4 o de PgP pueden aumentar las concentraciones de everolimus en la sangre disminuyendo el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

### Inductores de CYP3A4 y de PgP que disminuyen las concentraciones de everolimus

Las sustancias que son inductores de CYP3A4 o de PgP pueden disminuir las concentraciones de everolimus en la sangre aumentando el metabolismo o el flujo de everolimus desde las células intestinales.

**Tabla 3 Efectos de otros principios activos sobre everolimus**

<b>Principio activo por interacción</b>	<b>Interacción – Cambio en la AUC/ C<sub>max</sub> de Everolimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)</b>	<b>Recomendaciones sobre la administración conjunta</b>
<b>Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3 veces (intervalo 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de Votubia y de inhibidores potentes.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
<b>Telitromicina, claritromicina</b>		
<b>Nefazodona</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		
<b>Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP</b>		
<b>Eritromicina</b>	AUC ↑4,4 veces (intervalo 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 veces (intervalo 0,9-3,5)	Deberá tenerse precaución cuando no pueda evitarse la administración concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4 o de PgP.  Si los pacientes necesitan la administración conjunta de un inhibidor moderado de CYP3A4 o de PgP, reducir la dosis diaria aproximadamente un 50%. Puede requerirse una mayor reducción de dosis para manejar las reacciones adversas (ver las secciones 4.2 y 4.4). Las concentraciones valle de everolimus se deben evaluar como mínimo 1 semana después de la adición de un inhibidor moderado de CYP3A4 o PgP. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor moderado, se debe considerar un periodo de lavado de al menos 2 a 3 días (tiempo medio de eliminación para los inhibidores moderados más utilizados) antes que la dosis de Votubia vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración concomitante. Las concentraciones valle de everolimus deberá evaluarse como mínimo 1 semana más tarde (ver las secciones 4.2 y 4.4).
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 veces C <sub>max</sub> ↑ 2,2 veces	
<b>Verapamilo</b>	AUC ↑3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 veces (intervalo 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporina oral</b>	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiol (inhibidor de la PgP)</b>	AUC ↑ 2,5 veces C <sub>max</sub> ↑ 2,5 veces	
<b>Fluconazol</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedarona</b>	No estudiado. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
<b>Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/PgP</b>	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente)	

<b>Inductores potentes y moderados de CYP3A4</b>		
<b>Rifampicina</b>	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (intervalo 10-70%)	Evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4.
<b>Dexametasona</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	<p>Los pacientes con SEGA tratados con inductores potentes de CYP3A4 pueden requerir un aumento de la dosis de Votubia para alcanzar la misma exposición que los pacientes que no toman inductores potentes. Debe ajustarse la dosis para conseguir concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml como se describe a continuación.</p> <p>Los pacientes con crisis epilépticas que tomen al inicio del tratamiento con everolimus, de forma concomitante, inductores potentes de CYP3A4 (p.ej carbamazepina, fenobarbital y fenitoina, antiepilépticos que inducen a la enzima) requieren una dosis de inicio más alta para conseguir concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml (ver Tabla 1).</p> <p>Los pacientes que no estén tomando al inicio del tratamiento con everolimus inductores potentes, la administración conjunta puede requerir un aumento de la dosis de Votubia. Si las concentraciones son inferiores a 5 ng/ml, se puede aumentar la dosis diaria con incrementos de 1 a 4 mg, comprobando el nivel de las concentraciones valle y evaluando la tolerabilidad antes de aumentar la dosis.</p> <p>La adición de otro inductor potente de CYP3A4 no requiere un nuevo ajuste de dosis. Valorar el nivel de las concentraciones valle de everolimus a las 2 semanas después del inicio del nuevo inductor. Ajustar la dosis con incrementos de 1 a 4 mg para mantener las concentraciones valle objetivo.</p>
<b>Antiepilépticos (p.ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
<b>Efavirenz, nevirapina</b>	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	

		La interrupción de alguno de los inductores potentes de CYP3A4 no requiere un nuevo ajuste de dosis. Valorar el nivel de las concentraciones valle de everolimus a las 2 semanas después de la interrupción de uno de los inductores potentes de CYP3A4. Si se interrumpe el tratamiento con todos los inductores potentes, debe considerarse un periodo de lavado de al menos 3 a 5 días (tiempo razonable para la desaparición de la inducción enzimática) antes de que la dosis de Votubia vuelva a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta. Las concentraciones valle de everolimus deben evaluarse 2 a 4 semanas más tarde, ya que se tiene que tener en cuenta el tiempo de degradación natural del inductor enzimático (ver las secciones 4.2 y 4.4).
<b>Hierba de San Juan</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	No estudiado. Se espera una disminución importante en la exposición.	No se deben utilizar los preparados que contienen Hierba de San Juan durante el tratamiento con everolimus.

#### Agentes a los que everolimus puede alterar su concentración plasmática

En base a los resultados *in vitro*, las concentraciones sistémicas obtenidas después de dosis orales de 10 mg hacen poco probable la inhibición de PgP, CYP3A4 y CYP2D6. Sin embargo, no puede descartarse la inhibición de CYP3A4 y de PgP en el intestino. Un estudio de interacción en individuos sanos demostró que la administración conjunta de una dosis oral de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A, con everolimus supuso un aumento del 25% en la  $C_{max}$  de midazolam y un aumento del 30% en la  $AUC_{(0-inf)}$  de midazolam. Es probable que el efecto sea debido a la inhibición del CYP3A4 intestinal por parte de everolimus. Por tanto, everolimus puede afectar la biodisponibilidad de los sustratos de CYP3A4 administrados conjuntamente por vía oral. Sin embargo, no se espera un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los sustratos de CYP3A4 administrados sistémicamente (ver sección 4.4).

En EXIST-3 (estudio CRAD001M2304), everolimus aumentó en un 10% las concentraciones de dosis previas de los antiepilépticos carbamazepina, clobazam y del metabolito de clobazam, N-desmetilclobazam. El aumento en las concentraciones de dosis previas de estos antiepilépticos puede que no sean clínicamente significativas, pero se pueden considerar ajustes de dosis para antiepilépticos de margen terapéutico estrecho, como p. ej. carbamazepina. Everolimus no tuvo impacto en las concentraciones de las dosis previas de los antiepilépticos que son sustrato de CYP3A4 (clonaxepam, diazepam, felbamato y zonisamida).

#### Uso concomitante de inhibidores de ECA

Los pacientes que toman de forma concomitante un inhibidor de la ECA (p.ej. ramipril) pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema (ver sección 4.4).

### Dieta cetogénica concomitante

El efecto de la dieta cetogénica puede estar mediado a través de la inhibición de mTOR. En ausencia de datos clínicos, no se puede excluir la posibilidad de un efecto aditivo sobre las reacciones adversas cuando se administra everolimus junto con una dieta cetogénica.

### Vacunas

La respuesta inmunológica a la vacunación puede verse afectada durante el tratamiento con Votubia y por lo tanto, la vacuna puede ser menos efectiva. Deberá evitarse el uso de vacunas vivas durante el tratamiento con Votubia. Algunos ejemplos de vacunas vivas son: influenza intranasal, sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a.

### Tratamiento con radioterapia

Se ha notificado una potenciación de la toxicidad del tratamiento con radioterapia en pacientes tratados con everolimus (ver secciones 4.4 y 4.8).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción altamente efectivo (p.ej. métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectados, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos [DIU], y/o esterilización femenina/masculina) mientras reciben tratamiento con everolimus, y durante hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento.

No se debe prohibir a los pacientes varones si desean intentar tener hijos.

### Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de everolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado efectos de toxicidad reproductiva incluyendo embriotoxicidad y fetotoxicidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para las personas.

No se recomienda el uso de everolimus durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si everolimus se excreta en la leche materna. Sin embargo, en ratas, everolimus y/o sus metabolitos se excretan rápidamente a la leche (ver sección 5.3). Por tanto, las mujeres que toman everolimus no deberán dar lactancia materna durante el tratamiento y durante las 2 semanas después de la última dosis.

### Fertilidad

Se desconoce el potencial de everolimus para causar infertilidad en pacientes hombres y mujeres, sin embargo en pacientes mujeres se ha observado amenorrea secundaria y un desequilibrio asociado de hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH) (ver también sección 5.3 para las observaciones preclínicas sobre los sistemas reproductivos masculino y femenino). En base a resultados preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con everolimus (ver sección 5.3)

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Votubia tiene una influencia pequeña o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si experimentan fatiga durante el tratamiento con Votubia.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Tres ensayos fase III pivotaes, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, incluyendo periodos de tratamiento de doble ciego y abierto, y un ensayo fase II, de un solo brazo, abierto, no aleatorizado contribuyeron al perfil de seguridad de Votubia (n=612, que incluyen 409 pacientes <18 años; mediana de duración de la exposición de 36,8 meses [rango 0,5 a 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** Este fue un ensayo de fase III, controlado, doble ciego, aleatorizado que compara el tratamiento adyuvante de exposición baja y alta de everolimus (rango de exposición bajo [EB] 3-7 ng/ml [n = 117] y rango de exposición alto [EA] 9-15 ng/ml [n = 130]) frente a placebo (n = 119), en pacientes con esclerosis tuberosa y crisis epilépticas de inicio parcial refractarias que estén tomando de 1 a 3 antiepilépticos. La mediana de duración del periodo de doble ciego fue de 18 semanas. La mediana de duración de la exposición acumulada a Votubia (361 pacientes que tomaron al menos una dosis de everolimus) fue de 30,4 meses (rango de 0,5 a 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** Este fue un ensayo de fase III, controlado, doble ciego, aleatorizado, de everolimus (n=79) frente a placebo (n=39) en pacientes con CET más angiomiolipoma renal (n=113) o bien con linfangioleiomiomatosis (LAM) esporádica más angiomiolipoma renal (n=5). La mediana de duración del tratamiento ciego del estudio fue de 48,1 semanas (intervalo 2 a 115) para pacientes que recibían Votubia y 45,0 semanas (intervalo 9 a 115) para los que recibían placebo. La mediana de duración de la exposición acumulada a Votubia (112 pacientes que tomaron al menos una dosis de everolimus) fue de 46,9 meses (intervalo 0,5 a 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Este fue un ensayo de fase III, controlado, doble ciego, aleatorizado de everolimus (n=78) frente a placebo (n=39) en pacientes con CET que presentan SEGA, independientemente de la edad. La mediana de duración del tratamiento ciego del estudio fue de 52,2 semanas (intervalo 24 a 89) para pacientes que recibían Votubia y de 46,6 semanas (intervalo 14 a 88) para los que recibían placebo. La mediana de duración de la exposición acumulada a Votubia (111 pacientes que tomaron al menos una dosis de everolimus) fue de 47,1 meses (intervalo 1,9 a 58,3).
- **CRAD001C2485:** Este fue un ensayo fase II, de un único brazo, abierto, prospectivo de everolimus en pacientes con SEGA (n=28). La mediana de duración de la exposición fue de 67,8 meses (intervalo 4,7 a 83,2).

A continuación se describen los efectos adversos considerados asociados con el uso de Votubia (reacciones adversas), basado en la revisión y evaluación médica de todos los efectos adversos notificados en los anteriores estudios.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 1/10$ ) a partir de los datos de seguridad agrupados son (en orden decreciente): estomatitis, pirexia, nasofaringitis, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, vómitos, tos, erupción, cefalea, amenorrea, acné, neumonía, infección del tracto urinario, sinusitis, menstruación irregular, faringitis, disminución del apetito, fatiga, hipercolesterolemia, e hipertensión.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia  $\geq 1\%$ ) fueron neumonía, estomatitis, amenorrea, neutropenia, pirexia, menstruaciones irregulares, hipofosfatemia, diarrea, y celulitis. Los grados corresponden a la Versión 3.0 y 4.03. de CTCAE.

## Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra la incidencia de las reacciones adversas basada en datos agrupados de pacientes que recibieron everolimus en tres estudios de CET (incluyendo la fase de extensión doble ciego y abierta, en caso aplicable). Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en estudios de CET**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía <sup>a</sup> , infección del tracto urinario, sinusitis, faringitis
Frecuentes	Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis vírica, gingivitis
Poco frecuentes	Herpes zóster, sepsis, bronquitis vírica
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Disminución del apetito, hipercolesterolemia
Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuente	Insomnio, agresividad, irritabilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Disgeusia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Linfoedema
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Epistaxis, neumonitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Estomatitis <sup>b</sup> , diarrea, vómitos
Frecuentes	Estreñimiento, náusea, dolor abdominal, flatulencia, dolor bucal, gastritis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Erupción <sup>c</sup> , acné,
Frecuentes	Sequedad de la piel, dermatitis acneiforme, prurito, alopecia
Poco frecuentes	Angioedema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Rhabdomiolysis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes	Proteinuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Muy frecuentes	Amenorrea <sup>d</sup> , menstruación irregular <sup>d</sup>
Frecuentes	Menorragia, quiste ovárico, hemorragia vaginal
Poco frecuentes	Retraso en la menstruación <sup>d</sup>



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia, fatiga
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes	Aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la hormona luteizante en la sangre, disminución de peso
Poco frecuente	Aumento de la hormona folículoestimulante en la sangre
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuencia no conocida <sup>e</sup>	Síndrome de recuerdo de la radiación, potenciación de la reacción a la radioterapia
<sup>a</sup>	Incluye neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC).
<sup>b</sup>	Incluye (muy frecuentes) estomatitis, úlceras en la boca, úlcera aftosa (frecuentes) úlceras en la lengua, úlceras en los labios y (poco frecuentes) dolor gingival, glositis.
<sup>c</sup>	Incluye (muy frecuentes) erupción; (frecuentes) erupción eritematosa, eritema y (poco frecuentes), erupción generalizada, erupción maculo-papular, erupción macular.
<sup>d</sup>	Frecuencia basada en un número de mujeres de 10 a 55 años de edad durante el tratamiento en los datos agrupados.
<sup>e</sup>	Reacción adversa identificada en el ámbito poscomercialización.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace mortal. La reactivación de infección es una reacción esperada durante periodos de inmunosupresión.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas postautorización, se ha asociado everolimus con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace mortal), proteinuria y aumento de la creatinina sérica. Se recomienda controlar la función renal (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, everolimus se ha asociado con acontecimientos hemorrágicos. En raras ocasiones, se observaron desenlaces mortales en el ámbito oncológico (ver sección 4.4). No se notificaron casos graves de hemorragia renal en el ámbito del CET.

En los ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post autorización, everolimus se ha asociado con casos de neumonía por pneumocystis jirovecii (carinii) (NPJ, NPC), algunos con desenlace mortal (ver sección 4.4).

Se observaron otras reacciones adversas relevantes en los ensayos clínicos en oncología y en notificaciones espontáneas post-autorización, que fueron insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, alteración en la cicatrización de heridas e hiperglucemia.

En ensayos clínicos y en notificaciones espontáneas post-autorización, se ha notificado angioedema con y sin uso concomitante de inhibidores de la ECA (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

En el estudio de fase II, 22 de los 28 pacientes con SEGA estudiados tenían menos de 18 años y en el estudio pivotal de fase III, 101 de los 117 pacientes con SEGA estudiados tenían menos de 18 años. En el estudio pivotal de fase III, en pacientes con CET que presentan crisis epilépticas refractarias, 299 de los 366 pacientes estudiados fueron menores de 18 años. El tipo, frecuencia y gravedad general de las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes han sido generalmente consistentes con las observadas en adultos, con la excepción de las infecciones, que se notificaron con mayor frecuencia y gravedad en niños menores de 6 años. Un total de 49 de los 137 pacientes menores de 6 años (36%) tenían infecciones de grado 3/4, frente a 53 de los 272 pacientes de 6 a <18 años (19%) y a 27 de 203 pacientes mayores de 18 años (13%). Se notificaron dos casos de muerte por infección en 409 pacientes menores de 18 años que recibieron everolimus.

## Pacientes de edad avanzada

En la agrupación de datos de seguridad oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con everolimus tenían  $\geq 65$  años. El número de pacientes oncológicos con una reacción adversa que supuso interrupción del tratamiento con everolimus fue superior en pacientes con edad  $\geq 65$  años (20% frente a 13%). Las reacciones adversas más frecuentes que supusieron una interrupción del tratamiento fueron neumonitis (incluyendo enfermedad pulmonar intersticial), fatiga, disnea y estomatitis.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia con sobredosis notificada en humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 70 mg con una tolerabilidad aguda aceptable en la población adulta.

Es esencial evaluar los niveles de everolimus en la sangre en casos de sospecha de sobredosis. En todos los casos de sobredosis deberán iniciarse medidas de soporte generales. Everolimus no se considera dializable a ningún grado relevante (menos del 10% se eliminó en 6 horas de hemodiálisis).

## Población pediátrica

Un número limitado de pacientes pediátricos han sido expuestos a dosis superiores a 10 mg/m<sup>2</sup>/día. No se han notificado signos de toxicidad aguda en estos casos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01XE10

#### Mecanismo de acción

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). mTOR es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del complejo mTOR 1 (mTORC1). La inhibición de la vía de señales mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Everolimus puede reducir los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). En pacientes con CET, el tratamiento con everolimus aumenta los niveles de VEGF-A y disminuye los niveles de VEGF-D. Everolimus es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y ha mostrado que reduce la glicólisis en tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*.

Los supresores de los oncogenes complejos de esclerosis tuberosa 1 & 2 son dos reguladores primarios de la señalización de mTORC1. La pérdida de TSC1 o de TSC2 da lugar a niveles elevados de rheb-GTP, una GTPasa de la familia ras, que interacciona con el complejo mTORC1 para causar su activación. La activación de mTORC1 da lugar a una cascada de señalización de quinasa, incluyendo la activación de las quinasas S6. En el síndrome de CET, las mutaciones inactivantes de los genes TSC1 o TSC2 causaron la formación de hamartomas por todo el cuerpo. A parte de los cambios patológicos en el tejido cerebral (tales como túberes corticales) que pueden causar las crisis epilépticas, la vía mTOR también interviene en la patogénesis de la epilepsia asociada con CET. La mTOR regula la síntesis proteica y múltiples vías de señalización de funciones celulares que pueden influir en la excitabilidad neuronal y en la epileptogénesis. Una sobreactivación de mTOR produce una displasia neuronal, axogénesis aberrante y formación dendrítica, aumento de las corrientes sinápticas excitatorias, reduce la mielinización, y altera la estructura laminar cortical causando anomalías en el desarrollo y función neuronal. Estudios preclínicos en modelos de desregulación de mTOR en el cerebro demostraron que el tratamiento con un inhibidor de mTOR como everolimus podría prolongar la supervivencia, suprimir las crisis epilépticas, prevenir la aparición de crisis epilépticas de inicio parciales refractarias y la muerte prematura. En resumen, everolimus es altamente activo en este modelo neuronal asociado a CET con un beneficio atribuible, de manera aparente, a los efectos de la inhibición del complejo mTORC1. Sin embargo, no se ha elucidado el mecanismo de acción exacto en la reducción de las crisis epilépticas asociado con CET.

### Eficacia clínica y seguridad

#### Ensayo de fase III en pacientes con CET y crisis epilépticas refractarias

El ensayo EXIST-3 (ensayo CRAD001M2304), un estudio fase III de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de tres brazos de Votubia frente a placebo en el tratamiento adyuvante en pacientes con crisis epilépticas de inicio parcial refractarias asociadas con CET. En el estudio, las crisis epilépticas de inicio parcial se definieron como todas las crisis epilépticas sensoriales confirmadas por electroencefalograma (EEG) o crisis epilépticas motoras en las que no se había demostrado un inicio generalizado en un EEG anterior. Antes de entrar en el estudio, los pacientes estaban tratados concomitantemente con dosis estables de 1 a 3 antiepilépticos. El estudio consistió en tres fases: una fase inicial de observación de 8 semanas; después, otra fase central de tratamiento controlado por placebo de 18 semanas, doble ciego con tratamiento-placebo (con periodo de ajuste de dosis y de mantenimiento), una fase de extensión de  $\geq 48$  semanas, en el que todos los pacientes recibieron Votubia y una fase post-extensión de  $\leq 48$  semanas en que todos los pacientes recibieron Votubia.

El estudio evaluó de forma independiente dos variables principales distintas: 1) la tasa de respuesta definida como al menos una reducción del 50% respecto al inicio en la frecuencia de las crisis epilépticas de inicio parcial durante el periodo de mantenimiento de la fase central y 2) porcentaje de reducción respecto al inicio de la frecuencia de crisis epilépticas de inicio parcial durante el periodo de mantenimiento de la fase central.

Los objetivos secundarios incluyeron: periodos libre de crisis epilépticas, proporción de pacientes con una reducción  $>25\%$  en la frecuencia de las crisis epilépticas respecto al inicio, distribución de la reducción en la frecuencia de las crisis epilépticas respecto al inicio ( $\leq -25\%$ ,  $>-25\%$  to  $< 25\%$ ;  $\geq 25\%$  to  $< 50\%$ ;  $\geq 50\%$  to  $< 75\%$ ;  $\geq 75\%$  to  $< 100\%$ ; 100%), evaluación de la frecuencia de las crisis epilépticas a largo plazo y calidad de vida global.

Se aleatorizaron un total de 366 pacientes en una proporción 1:1,09:1: Votubia (n=117) con un rango de exposición baja (EB) (3 a 7 ng/ml), Votubia (n=130) con un rango de exposición alta (EA) (9 a 15 ng/ml) o placebo (n=119). La edad media de la población total fue de 10,1 años (rango 2,2-56,3; el 28,4%  $< 6$  años, el 30,9% de 6 a  $< 12$  años, el 22,4% de 12 a  $< 18$  años y el 18,3%  $> 18$  años). La mediana de duración del tratamiento fue de 18 semanas para los tres brazos en la fase central y de 90 semanas (21 meses) cuando se consideraron la fase central y la de extensión.

Al inicio, el 19,4% de los pacientes tuvieron crisis epilépticas focales sin pérdida de consciencia (sensoriales confirmado previamente por EEG o motoras), el 45,1% tuvo crisis epilépticas focales con pérdida de consciencia (predominantemente no motoras), el 69,1% tuvieron crisis epilépticas motoras focales (es decir, crisis epilépticas focales motoras con pérdida de consciencia y/o crisis epilépticas secundarias generalizadas), y el 1,6% fueron crisis epilépticas generalizadas (previamente confirmadas por EEG). La media de frecuencia de las crisis epilépticas al inicio en todos los brazos fue de 35, 38 y 42 crisis epilépticas durante 28 días para el grupo de Votubia EB, Votubia EA, y placebo, respectivamente. La mayoría de los pacientes (67%) no respondieron a 5 o más antiepilépticos antes de entrar en el estudio y el 41,0% y 47,8% de los pacientes estaban tomando de 2 o más de 3 antiepilépticos durante el estudio. Los datos iniciales indicaron un leve a moderado retraso mental en los pacientes de 6-18 años (puntuación de 60-70 en *Adaptive Behavior Composite and Communication, Daily Living Skills, and Socialization Domain Scores*).

En la Tabla 5 se resumen los resultados de eficacia para la variable principal

**Tabla 5**    **EXIST-3 – Tasa de respuesta de la frecuencia de las crisis epilépticas (variable principal)**

Estadística	Votubia		Placebo N=119
	Rango de EB de 3-7 ng/ml N=117	Rango de EA de 9-15 ng/ml N=130	
<b>Respondedores – n (%)</b>	<b>33 (28,2)</b>	<b>52 (40,0)</b>	<b>18 (15,1)</b>
Tasa de respuesta IC del 95% <sup>a</sup>	20,3, 37,3	31,5, 49,0	9,2, 22,8
<b>Odds ratio (frente placebo)<sup>b</sup></b>	<b>2,21</b>	<b>3,93</b>	
IC del 95%	1,16, 4,20	2,10, 7,32	
valor p- (respecto a placebo) <sup>c</sup>	0,008	<0,001	
estadísticamente significativo por el procedimiento Bonferroni-Holm <sup>d</sup>	Sí	Sí	
No-respondedores – n (%)	84 (71,8)	78 (60,0)	101 (84,9)

<sup>a</sup> Exactamente el IC del 95% obtenido utilizando el método Clopper-Pearson

<sup>b</sup> *Odds ratio* y el IC del 95% obtenido utilizando un logaritmo de regresión estratificado por grupos de edad. *Odds ratio* >1 a favor del brazo de everolimus.

<sup>c</sup> valores-p computados de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por subgrupos de edad

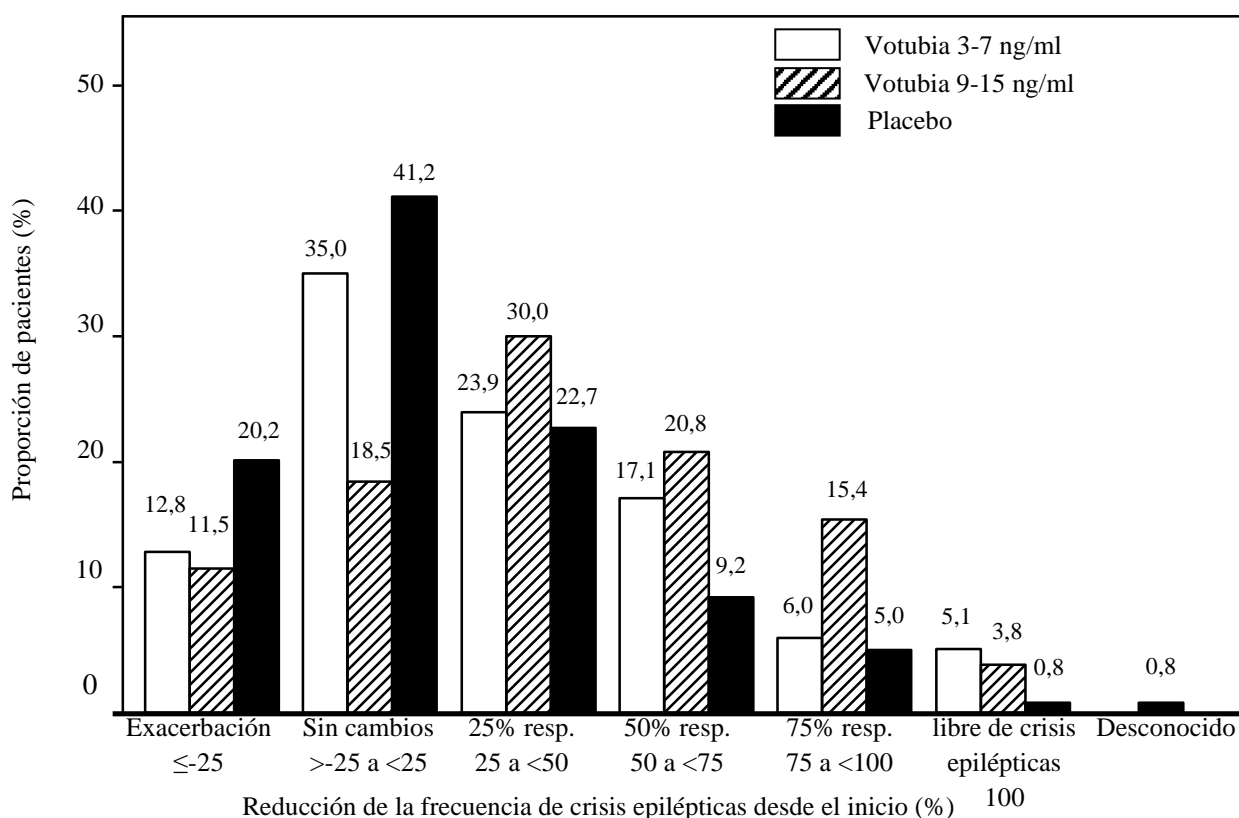
<sup>d</sup> Tasa de error de *Family-wise* de 2,5% unidireccional

En el análisis se hallaron resultados consistentes en el porcentaje medio de reducción en la frecuencia de crisis epilépticas (otra variable principal) desde el inicio: 29,3% (IC del 95%: 18,8, 41,9) en el brazo de Votubia EB, 39,6% (IC del 95%: 35,0, 48,7) en el brazo de Votubia EA y 14,9% (IC del 95%: 0,1, 21,7) en el brazo de placebo. Los valores p de superioridad frente a placebo fueron 0,003 (EB) y <0,001 (EA).

El periodo libre de crisis epilépticas (el porcentaje de pacientes sin crisis epilépticas durante la fase de mantenimiento de la fase central) fue del 5,1% (IC del 95%: 1,9, 10,8) y del 3,8% (IC del 95%: 1,3, 8,7) en el brazo de Votubia EB y EA respectivamente, frente al 0,8% (IC del 95%: 0,0, 4,6) de pacientes en el brazo de placebo.

En todas las categorías de respondedores la tasa de respuesta de Votubia EB y EA fue categóricamente superior en relación con placebo (Figura 1). Además, casi el doble de los pacientes del brazo de placebo tuvo exarcebaciones de crisis epilépticas respecto a los brazos de Votubia EB y EA.

**Figura 1** EXIST-3 – Distribución de la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas respecto al inicio



Se observó un efecto de everolimus homogéneo y consistente a través de todos los subgrupos estudiados para la variable principal de eficacia por categoría de edad (Tabla 6), sexo, raza y étnia, tipos de crisis epilépticas, frecuencia de crisis epilépticas al inicio, número y nombre de antiepilépticos concomitantes, y tipología de la CET (angiomiolipoma, SEGA, estado del túbere cortical). No se ha estudiado el efecto de everolimus en espasmos infantiles/epilépticos o en crisis epilépticas asociado con el síndrome Lennox-Gastaut y no se ha establecido para crisis epilépticas de inicio parcial generalizadas ni en sujetos sin túberes corticales.

**Tabla 6** EXIST-3 – Tasa de respuesta de la frecuencia de crisis epilépticas por edad

Categoría de edad	Votubia		Placebo N=119
	Rango de EB de 3-7 ng/ml N=117	Rango de EA de 9-15 ng/ml N=130	
<b>&lt;6 años</b>	<b>n=33</b>	<b>n=37</b>	<b>n=34</b>
Tasa de respuesta (IC del 95%) <sup>a</sup>	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
<b>6 a &lt;12 años</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>	<b>n=37</b>
Tasa de respuesta (IC del 95%) <sup>a</sup>	29,7 (15,9, 47,0)	28,2 (15,0, 44,9)	10,8 (3,0, 25,4)
<b>12 a &lt;18 años</b>	<b>n=26</b>	<b>n=31</b>	<b>n=25</b>
Tasa de respuesta (IC del 95%) <sup>a</sup>	23,1 (9,0, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16,0 (4,5, 36,1)
<b>≥18 años<sup>b</sup></b>	<b>n=21</b>	<b>n=23</b>	<b>n=23</b>
Tasa de respuesta (IC del 95%) <sup>a</sup>	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5,0, 38,8)

<sup>a</sup> IC del 95% exacto utilizando el método Clopper-Pearson

<sup>b</sup> No se disponen de datos de eficacia en pacientes de edad avanzada

Al final de la fase central, la calidad de vida en pacientes de 2 a 11 años de edad (medido como el cambio medio en la puntuación de calidad de vida [puntuación total] desde el inicio en el *Childhood Epilepsy Questionnaire* [QOLCE]), se mantuvo en todos los brazos en tratamiento con Votubia así como en el brazo de placebo.

La reducción de la frecuencia de las crisis epilépticas se mantuvo durante un período de evaluación de aproximadamente 2 años. Basándose en un análisis de sensibilidad que considera a los pacientes que suspendieron prematuramente el everolimus como no respondedores, se observaron tasas de respuesta del 38,4% (IC 95%: 33,4, 43,7) y del 44,4% (IC 95%: 38,2, 50,7) después de 1 y 2 años de exposición a everolimus, respectivamente.

#### Ensayo de fase III en pacientes con SEGA

Se llevó a cabo el ensayo EXIST-1 (ensayo CRAD001M2301), un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de fase III de Votubia frente a placebo, en pacientes con SEGA independientemente de su edad. Se aleatorizaron los pacientes en una relación 2:1 para recibir Votubia o bien el correspondiente placebo. Un requisito para la inclusión fue la presencia de al menos una lesión SEGA de  $\geq 1,0$  cm en el diámetro más largo utilizando RM (basado en una evaluación radiológica local). Además, para la inclusión se requirió evidencia radiológica seriada de crecimiento de SEGA, presencia de una nueva lesión de SEGA  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo, o aparición o empeoramiento de hidrocefalia.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta de SEGA basado en una revisión radiológica central independiente. El análisis se estratificó por uso de antiepilépticos inductores enzimáticos en el momento de la aleatorización (sí/no).

Las variables secundarias claves en orden jerárquico de evaluación incluyeron el cambio absoluto en la frecuencia de los eventos convulsivos totales por EEG cada 24 horas desde el nivel basal a la semana 24, el tiempo hasta la progresión de SEGA y la tasa de respuesta de la lesión cutánea.

Se aleatorizaron un total de 117 pacientes, 78 a Votubia y 39 a placebo. Los dos brazos de tratamiento estaban en general bien equilibrados respecto a las características demográficas y las características basales de la enfermedad y el tratamiento previo anti-SEGA. En la población total, el 57,3% de los pacientes era de sexo masculino y el 93,2% eran caucásicos. La mediana de edad para el total de la población era de 9,5 años (intervalo de edad para el brazo con Votubia: 1,0 a 23,9; intervalo de edad para el brazo con placebo: 0,8 a 26,6), el 69,2% de los pacientes tenían edades de 3 a <18 años y el 17,1% tenían <3 años en el momento del reclutamiento.

De los pacientes aleatorizados, el 79,5% presentaban SEGAs bilaterales, el 42,7% presentaban  $\geq 2$  lesiones diana de SEGA, el 25,6% presentaban crecimiento inferior, el 9,4% presentaban evidencia de invasión parenquimatosa profunda, el 6,8% presentaban evidencia radiográfica de hidrocefalia y el 6,8% habían tenido una cirugía previa relacionada con SEGA. El 94,0% presentaban lesiones cutáneas en el momento inicial y el 37,6% presentaban lesiones de angiomiolipoma renal diana (al menos un angiomiolipoma de  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo).

La mediana de duración del tratamiento en el ensayo ciego fue de 9,6 meses (intervalo: 5,5 a 18,1) para pacientes que recibieron Votubia y 8,3 meses (intervalo: 3,2 a 18,3) para los que recibieron placebo.

Los resultados mostraron que Votubia fue superior a placebo para la variable principal de mejor respuesta global de SEGA ( $p < 0,0001$ ). Las tasas de respuesta fueron 34,6% (IC 95%: 24,2, 46,2) para el brazo de Votubia comparado con 0% (IC 95%: 0,0, 9,0) para el brazo de placebo (Tabla 7) Además, los 8 pacientes en el brazo de Votubia que presentaban evidencia radiográfica de hidrocefalia a nivel basal presentaron un descenso en el volumen ventricular ventricular.

A los pacientes inicialmente tratados con placebo se les permitió pasar a everolimus en el momento de progresión de SEGA y tras el reconocimiento que el tratamiento con everolimus era superior al tratamiento con placebo. A todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de everolimus se les realizó un seguimiento hasta la interrupción del tratamiento o hasta completar el estudio. En el momento del análisis final, la mediana de duración de la exposición entre todos estos pacientes fue de 204,9 semanas (intervalo: 8,1 a 253,7). La mejor tasa de respuesta global de SEGA había aumentado a un 57,7% (IC95%: 47,9, 67,0) en el análisis final.

Ningún paciente necesitó intervención quirúrgica para SEGA durante el curso completo del estudio.

**Tabla 7**    **EXIST-1 – Respuesta de SEGA**

	Análisis primario <sup>3</sup>			Análisis final <sup>4</sup>
	Votubia N=78	Placebo N=39	Valor de p	Votubia N=111
Tasa de respuesta de SEGA <sup>1,2</sup> - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
IC 95%	24,2, 46,2	0,0, 9,0		47,9, 67,0
<b>Mejor respuesta global de SEGA - (%)</b>				
Respuesta	34,6	0		57,7
Enfermedad estable	62,8	92,3		39,6
Progresión	0	7,7		0
No evaluable	2,6	0		2,7

<sup>1</sup> según revisión radiológica independiente central

<sup>2</sup> se confirmaron las respuestas de SEGA con un escáner repetido. Se definió la respuesta como:  $\geq 50\%$  de reducción en la suma del volumen de SEGA comparado al basal, más ausencia de empeoramiento inequívoco de las lesiones no diana de SEGA, más la ausencia de nuevo SEGA de  $\geq 1$  cm en el diámetro más largo, más ausencia de empeoramiento o aparición de hidrocefalia

<sup>3</sup> Análisis primario para el periodo de doble ciego

<sup>4</sup> Análisis final que incluye pacientes que pasaron del grupo de placebo al de everolimus; la mediana de duración de la exposición a everolimus fue de 204,9 semanas

Se observaron efectos del tratamiento consistentes entre todos los subgrupos evaluados (es decir, uso de antiepilépticos inductores enzimáticos frente al no uso de antiepilépticos inductores enzimáticos, sexo y edad) en el análisis primario.

Durante el periodo de doble ciego, la disminución del volumen de SEGA fue evidente dentro de las 12 semanas iniciales del tratamiento con Votubia: el 29,7% de los pacientes (22/74) presentaron una reducción de  $\geq 50\%$  en el volumen y el 73,0% de los pacientes (54/74) presentaron una reducción  $\geq 30\%$  en el volumen. La reducción sostenida fue evidente en la semana 24, el 41,9% de los pacientes (31/74) presentaron una reducción de  $\geq 50\%$  y el 78,4% de los pacientes (58/74) presentaron una reducción  $\geq 30\%$  en el volumen de SEGA.

En la población tratada con everolimus (N=111) en el estudio, incluyendo pacientes que pasaron del grupo de placebo al de everolimus, la respuesta del tumor, que empezó ya después de 12 semanas con everolimus, se mantuvo posteriormente en el tiempo. La proporción de pacientes que alcanzaron al menos un 50% de reducción del volumen de SEGA fue de 45,9% (45/98) y 62,1% (41/66) en las semanas 96 y 192 después del inicio del tratamiento con everolimus. De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron al menos un 30% de reducción en el volumen de SEGA fue de 71,4% (70/98) y del 77,3% (51/66) en las semanas 96 y 192 después del inicio del tratamiento con everolimus.

El análisis de la primera variable secundaria clave, el cambio en la frecuencia de las convulsiones, no fue concluyente; por lo tanto, a pesar que se observaron resultados positivos para las dos variables secundarias siguientes (tiempo hasta la progresión de SEGA y tasa de respuesta de lesión cutánea), no pueden ser declaradas formalmente como estadísticamente significativas.

En ninguno de los dos brazos de tratamiento no se ha alcanzado la mediana de tiempo hasta la progresión de SEGA basado en revisión radiológica central. Se observó progresión únicamente en el brazo de placebo (15,4%;  $p=0,0002$ ). Las tasas estimadas libre de progresión a los 6 meses fueron 100% para el brazo de Votubia y 85,7% para el brazo de placebo. El seguimiento a largo plazo de los pacientes aleatorizados a everolimus y los pacientes aleatorizados a placebo que pasaron al tratamiento con everolimus demostró respuestas duraderas.

En el momento del análisis primario, Votubia demostró mejoría clínicamente significativa en la respuesta de la lesión cutánea ( $p=0,0004$ ) con unas tasas de respuesta del 41,7% (IC 95%: 30,2, 53,9) para el brazo de Votubia y 10,5% (IC 95%: 2,9, 24,8) para el brazo placebo. En el análisis final, la tasa de respuesta de la lesión cutánea aumentó a 58,1% (IC95%: 48,1, 67,7).

#### Estudio de fase II en pacientes con SEGA

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto, de un único brazo, de fase II (Estudio CRAD001C2485), para evaluar la seguridad y eficacia de Votubia en pacientes con SEGA. Se requirió evidencia radiológica seriada del crecimiento del SEGA para participar en el ensayo.

La variable principal de eficacia fue el cambio en el volumen de SEGA durante la fase central de tratamiento de 6 meses, evaluado por una revisión radiológica central independiente. Después de la fase central de tratamiento, los pacientes se podían incluir en una fase de extensión en que el volumen de SEGA se evaluaba cada 6 meses.

En total, 28 pacientes recibieron tratamiento con Votubia; la mediana de edad fue de 11 años (intervalo 3 a 34), 61% hombres, 86% Caucásicos. Trece pacientes (46%) presentaron un SEGA secundario más pequeño, incluyendo 12 en el ventrículo contralateral.

El volumen de SEGA primario se redujo en el mes 6 comparado con el valor basal ( $p<0,001$  [ver Tabla 8]). Ningún paciente desarrolló nuevas lesiones, empeoramiento de la hidrocefalia o aumento en la presión intracraneal, y ninguno requirió resección quirúrgica u otro tratamiento para SEGA.



**Tabla 8 Cambio en el volumen de SEGA primario a lo largo del tiempo**

Volumen de SEGA (cm3)	Revisión central independiente						
	Basal n=28	Mes 6 n=27	Mes 12 n=26	Mes 24 n=24	Mes 36 n=23	Mes 48 n=24	Mes 60 n=23
<b>Volumen del tumor primario</b>							
Media	2,45	1,33	1,26	1,19	1,26	1,16	1,24
(desviación estándar)	(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
Rango	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
<b>Reducción respecto al basal</b>							
Media		1,19	1,07	1,25	1,41	1,43	1,44
(desviación estándar)		(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
Rango		0,06 - 6,25	0,02 - 6,05	-0,55 - 9,60	0,15 - 7,71	0,00 - 10,96	0,74 - 9,84
<b>Porcentaje de reducción respecto al basal, n (%)</b>							
≥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)
Sin cambio		0	0	0	0	1 (4,2)	0
Incremento		0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)

La robustez y consistencia del análisis primario fueron apoyadas por:

- el cambio en el volumen del SEGA primario según la valoración del investigador local ( $p < 0,001$ ), con 75,0% y 39,3% de pacientes experimentando reducciones de  $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$ , respectivamente
- el cambio en el volumen total de SEGA según la revisión central independiente ( $p < 0,001$ ) o la valoración del investigador local ( $p < 0,001$ ).

Un paciente alcanzó el criterio predeterminado para el éxito del tratamiento ( $>75\%$  de reducción en el volumen de SEGA) y salió temporalmente del tratamiento del ensayo; sin embargo, en la nueva evaluación a los 4,5 meses se hizo evidente un nuevo crecimiento de SEGA y se reinició el tratamiento.

El seguimiento a largo plazo hasta una mediana de duración de 67,8 meses (intervalo: 4,7 a 83,2) demostró una eficacia mantenida.

### Otros estudios

La estomatitis es la reacción adversa notificada de forma más frecuente en pacientes tratados con Votubia (ver las secciones 4.4 y 4.8). En un estudio poscomercialización de un único brazo en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (N=92), se administró a las pacientes tratamiento tópico con una solución oral sin alcohol de dexametasona 0,5 mg/5 ml, como enjuague bucal (4 veces al día durante las primeras 8 semanas de tratamiento), al inicio del tratamiento con Afinitor (everolimus, 10 mg/día) más exemestano (25 mg/día) para reducir la incidencia y la gravedad de la estomatitis. La incidencia de estomatitis de Grado  $\geq 2$  a las 8 semanas fue de 2,4% (n=2/85 pacientes evaluables) que fue inferior a lo notificado históricamente. La incidencia de estomatitis de Grado 1 fue de 18,8% (n=16/85) y no se notificó ningún caso de estomatitis de Grado 3 o 4. El perfil de seguridad global en este estudio fue consistente con el perfil ya establecido para everolimus en el ámbito de oncología y de CET, con la excepción de un ligero incremento en la frecuencia de candidiasis oral que se notificó en un 2,2% (n=2/92) de pacientes.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Votubia en todos los grupos de la población pediátrica en angiomiolipoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

El titular de la autorización de comercialización ha completado el Plan de Investigación Pediátrico de Votubia para crisis epilépticas refractarias asociadas con el CET. Se ha actualizado la ficha técnica para incluir los resultados de los estudios pediátricos de Votubia (ver sección 5.2).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En pacientes con tumores sólidos avanzados se alcanzan las concentraciones máximas de everolimus ( $C_{max}$ ) en una mediana de tiempo de 1 hora después de la administración diaria de 5 y 10 mg de everolimus en condiciones de ayuno o con una comida ligera libre de grasas. La  $C_{max}$  es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. Everolimus es un sustrato y un inhibidor moderado de Pgp.

### Efecto de la comida

En individuos sanos, las comidas con un alto contenido en grasa redujeron la exposición sistémica a Votubia 10 mg comprimidos (medido como AUC) en un 22% y la concentración máxima en sangre  $C_{max}$  en un 54%. Las comidas ligeras en grasa redujeron el AUC en un 32% y la  $C_{max}$  en un 42%.

En individuos sanos que recibieron una dosis de 9 mg (3x3 mg) de Votubia comprimidos dispersables en suspensión, la ingesta de comida con un alto contenido en grasa redujo el AUC en un 11,7% y la concentración máxima en sangre  $C_{max}$  en un 59,8%. En el caso de comidas ligeras en grasa, la reducción fue del 29,5% para el AUC y del 50,2% para la  $C_{max}$ .

Sin embargo, la comida no tuvo un efecto evidente sobre el perfil concentración-tiempo de la fase posterior a la absorción en las 24 horas post administración en cualquiera de las formas farmacéuticas.

### Biodisponibilidad/bioequivalencia relativa

En un estudio de biodisponibilidad relativa, el  $AUC_{0-inf}$  de 5 x 1 mg comprimidos de everolimus administrado como suspensión en agua era equivalente a 5 x 1 mg comprimidos de everolimus administrados como comprimidos intactos y la  $C_{max}$  de 5 x 1 mg de comprimidos de everolimus en suspensión fue el 72% de 5 x 1 mg de comprimidos de everolimus intactos.

En un estudio de bioequivalencia, el  $AUC_{0-inf}$  de los comprimidos dispersables de 5 mg administrado como suspensión en agua era equivalente a 5 x 1 mg comprimidos de everolimus intactos, y  $C_{max}$  de los comprimidos dispersable de 5 mg en suspensión era el 64% de 5 x 1 mg comprimidos de everolimus intactos.

## Distribución

La relación sangre-plasma de everolimus, que es dependiente de la concentración en el intervalo de 5 a 5.000 ng/ml es de 17% a 73%. En pacientes con cáncer tratados con 10 mg/día de Votubia, aproximadamente el 20% de la concentración de everolimus en sangre total está retenida en el plasma. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 74% tanto en individuos sanos como en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente ( $V_d$ ) fue de 191 l para el compartimento central y de 517 l para el compartimento periférico.

Los estudios preclínicos indican:

- Una rápida captación de everolimus en el cerebro seguida por un flujo lento.
- Los metabolitos radioactivos de everolimus[ $^3H$ ] no cruzan de forma significativa la barrera hematoencefálica.
- Una penetración de everolimus en el cerebro dependiente de la dosis, que es consistente con la hipótesis de saturación de la bomba de flujo presente en las células endoteliales capilares del cerebro.
- La administración concomitante del inhibidor de PgP, ciclosporina, aumenta la exposición de everolimus en el córtex cerebral, que es consistente con la inhibición de PgP en la barrera hematoencefálica.

No existen datos clínicos sobre la distribución de everolimus en el cerebro humano. Estudios preclínicos en ratas demuestran la distribución en el cerebro después de la administración por ambas vías, intravenosa y oral.

## Biotransformación

Everolimus es un sustrato de CYP3A4 y de PgP. Después de la administración oral, everolimus es el principal componente circulante en la sangre humana. Se han detectado en el plasma humano seis metabolitos principales de everolimus, incluyendo tres metabolitos monohidroxilados, dos productos de anillo abierto hidrolíticos, y un conjugado fosfatidilcolina de everolimus. También se identificaron estos metabolitos en especies animales utilizadas en los estudios de toxicidad, y mostraron aproximadamente 100 veces menos actividad que el propio everolimus. Por tanto, everolimus se considera que es la que contribuye de forma mayoritaria a la actividad farmacológica general.

## Eliminación

La media del valor CL/F de everolimus después de la administración de 10 mg diarios en pacientes con tumores sólidos avanzados fue de 24,5 l/h. La vida media de eliminación de everolimus es de aproximadamente 30 horas.

No se han llevado a cabo estudios específicos de excreción en pacientes con cáncer; sin embargo, se dispone de datos de los estudios realizados en pacientes trasplantados. Después de la administración de una dosis única de everolimus marcado radiactivamente junto con ciclosporina, el 80% de la radiactividad se recuperó en las heces, mientras el 5% se excretó en la orina. La sustancia original no se detectó en la orina ni en las heces.

## Farmacocinética en el estado estacionario

Después de la administración de everolimus en pacientes con tumores sólidos avanzados, el  $AUC_{0-\tau}$  en el estado estacionario fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 5 a 10 mg diarios. Se alcanzó el estado estacionario a las 2 semanas. La  $C_{max}$  es proporcional a la dosis entre 5 y 10 mg. La  $t_{max}$  se alcanza 1-2 horas después de la dosis. Se observó una correlación significativa entre la  $AUC_{0-\tau}$  y la concentración valle pre-dosis en el estado estacionario.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia hepática

Se evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de Votubia en dos estudios de dosis única oral de Votubia comprimidos en 8 y 34 individuos adultos con función hepática alterada respecto a individuos con función hepática normal.

En el primer estudio, el AUC media de everolimus en 8 individuos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) fue el doble de la determinada en 8 individuos con función hepática normal.

En el segundo estudio de 34 individuos con diferente función hepática alterada en comparación con los individuos normales, se observó un aumento de 1,6 veces, 3,3 veces y 3,6 veces en la exposición (es decir  $AUC_{0-inf}$ ) para individuos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C), respectivamente.

Las simulaciones de farmacocinética de múltiples dosis apoyan las recomendaciones de dosis en individuos con insuficiencia hepática basada en su estado de Child-Pugh.

En base a los resultados de los dos estudios, se recomienda realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético en una población de 170 pacientes con tumores sólidos avanzados, no se detectó una influencia significativa del aclaramiento de creatinina (25-178 ml/min) sobre el cociente CL/F de everolimus. La insuficiencia renal post-transplante (intervalo de aclaramiento de creatinina: 11-107 ml/min) no afectó la farmacocinética de everolimus en pacientes trasplantados.

### Población pediátrica

En pacientes con SEGA, la  $C_{min}$  de everolimus fue aproximadamente proporcional a la dosis dentro del rango de dosis desde 1,35 mg/m<sup>2</sup> a 14,4 mg/m<sup>2</sup>.

En pacientes con SEGA, la media geométrica de los valores de  $C_{min}$  normalizados a la dosis en mg/m<sup>2</sup> en pacientes con edad <10 años y entre 10-18 años fue inferior, un 54% y un 40% respectivamente, que en los observados en adultos (>18 años de edad), sugiriendo que el aclaramiento de everolimus era superior en pacientes más jóvenes. Datos limitados en pacientes de <3 años de edad (n=13) indican que el aclaramiento normalizado según ASC es aproximadamente dos veces superior en pacientes con baja ASC (ASC de 0,556 m<sup>2</sup>) que en adultos. Por lo tanto se asume que en pacientes de <3 años de edad se podría alcanzar antes el estado estacionario (ver sección 4.2 para recomendaciones de dosis).

No se ha estudiado la farmacocinética de everolimus en pacientes más jóvenes de 1 año de edad. Sin embargo se ha informado que la actividad de CYP3A4 se reduce al nacer e incrementa durante el primer año de vida, lo que podría afectar al aclaramiento de estos pacientes.

Un análisis farmacocinético de 111 pacientes con SEGA de 1,0 a 27,4 años (incluidos 18 pacientes de 1 año a menos de 3 años de edad con ASC de 0,42 m<sup>2</sup> a 0,74 m<sup>2</sup>) mostró que el aclaramiento normalizado según ASC es generalmente mayor en pacientes más jóvenes. Las simulaciones de modelos farmacocinéticos poblacionales mostraron que para alcanzar  $C_{min}$  dentro del rango de 5 a 15 ng/ml en pacientes más jóvenes de 3 años de edad con SEGA sería necesario una dosis de inicio de 7 mg/m<sup>2</sup> (ver sección 4.2).

En pacientes con CET y crisis epilépticas refractarias en tratamiento con Votubia comprimidos dispersables se ha observado en pacientes más jóvenes una tendencia de una menor  $C_{min}$  normalizada a la dosis (como mg/m<sup>2</sup>). La  $C_{min}$  media normalizada a la dosis mg/m<sup>2</sup> fue menor en los grupos de edad más jóvenes, lo que indica que el aclaramiento de everolimus (normalizado a ASC) fue mayor en pacientes más jóvenes.

Se estudiaron las concentraciones de Votubia en 9 pacientes de 1 y <2 años de edad con CET y con crisis epilépticas refractarias. Se administraron dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> (rango de dosis absoluto 1-5 mg) y dieron como resultado concentraciones mínimas entre 2 y 10 ng/ml (mediana de 5 ng/ml; total de >50 mediciones). No se disponen de datos de pacientes con crisis epilépticas-CET menores de 1 año.

#### Pacientes de edad avanzada

En una evaluación farmacocinética en una población de pacientes con cáncer, no se detectó una influencia significativa de la edad (27-85 años) sobre el aclaramiento oral de everolimus.

#### Características étnicas

El aclaramiento oral (CL/F) es similar en pacientes con cáncer japoneses y caucásicos con funciones hepáticas similares. En base a un análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento oral (CL/F) es una media del 20% superior en pacientes trasplantados negros.

#### Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Un análisis condicional de regresión logística de la tasa de respuesta en pacientes con CET y crisis epilépticas refractarias frente al Tiempo Normalizado (TN) -C<sub>min</sub> estratificado por subgrupos de edad basado en la fase central del estudio CRAD001M2304, estima que un incremento de 2 veces el TN-C<sub>min</sub> se asoció con un incremento 2,172 veces (IC del 95%: 1,339, 3,524) en *Odds Ratio* la respuesta a las crisis epilépticas en los rangos de TN-C<sub>min</sub> de 0,97 ng/ml a 16,40 ng/ml. La frecuencia de crisis epilépticas basales fue un factor significativo en la respuesta a las crisis epilépticas (con un *Odds ratio* de 0,978 [IC del 95%: 0,959, 0,998]). Este resultado fue consistente con los resultados de un modelo de regresión lineal para predecir el logaritmo de la frecuencia de crisis epilépticas absoluta durante el período de mantenimiento de la fase central que indicaron que un aumento de 2 veces en TN-C<sub>min</sub> redujo de forma estadísticamente significativa la frecuencia de las crisis epilépticas absoluta en un 28% IC del (95%: 12 %, 42%). La frecuencia de las crisis epilépticas basales y el TN-C<sub>min</sub> fueron factores significativos ( $\alpha=0,05$ ) en la predicción de la frecuencia de las crisis epilépticas absoluta en el modelo de regresión lineal.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

El perfil de seguridad preclínica de everolimus se estudió en ratones, ratas, cerdos minipigs, monos y conejos. Los principales órganos diana fueron los sistemas reproductores femenino y masculino de diversas especies (degeneración tubular testicular, reducción del contenido de esperma en los epidídimos y atrofia uterina) en varias especies; los pulmones (aumento de macrófagos alveolares) en ratas y ratones; páncreas (degranulación y vacuolación de células exocrinas en monos y minicerdos, respectivamente, y degeneración de las células de los islotes en monos), y los ojos (opacidades lenticulares en la línea de sutura anterior) sólo en ratas. En ratas se observaron cambios menores en los riñones (exacerbación de la lipofusina relacionada con la edad en el epitelio tubular, aumentos en hidronefrosis) y en ratones (exacerbación de lesiones de base). No se observaron indicaciones de toxicidad en los riñones en monos o minipigs.

Everolimus pareció exacerbar espontáneamente las enfermedades subyacentes (miocarditis crónica en ratas, infección en el plasma y el corazón por el virus de Coxsackie en monos, infección del tracto gastrointestinal por coccidios en minipigs, lesiones de la piel en ratones y monos). Estos efectos se observaron generalmente a unos niveles de exposición sistémica dentro del intervalo de la exposición terapéutica o superior, con la excepción de los efectos en ratas, que aparecieron por debajo de la exposición terapéutica debido a una elevada distribución a tejidos.

En un estudio de fertilidad en ratas macho, se vio afectada la morfología testicular con dosis de 0,5 mg/kg y superiores, así como la motilidad espermática, el recuento de cabezas de espermatozoides y los niveles de testosterona plasmática disminuyeron a 5 mg/kg, valor que se encuentra en el intervalo terapéutico y que causó una reducción de la fertilidad masculina. Se observó evidencia de reversibilidad.

En estudios de reproducción en animales no se vio afectada la fertilidad femenina. Sin embargo, dosis de everolimus por vía oral en ratas hembra de  $\geq 0,1$  mg/kg (aproximadamente 4% de la  $AUC_{0-24h}$  en pacientes que reciben una dosis de 10 mg diarios) provocaron aumentos en las pérdidas pre-implementación.

Everolimus cruzó la placenta y causó toxicidad al feto. En ratas, everolimus causó embrio/fototoxicidad a la exposición sistémica por debajo del nivel terapéutico. Esto se manifestó como mortalidad y reducción en el peso fetal. La incidencia de variaciones y malformaciones esqueléticas (p.ej. fisura esternal) aumentó a 0,3 y 0,9 mg/kg. En conejos, fue evidente la embriotoxicidad en un aumento de resorciones tardías.

En estudios de toxicidad juvenil en ratas, la toxicidad sistémica incluyó una disminución del aumento del peso corporal, del consumo de comida, y un retraso en el tiempo para alcanzar algunos puntos clave del desarrollo, con una recuperación total o parcial después del cese de la dosis. Con la posible excepción del hallazgo en el cristalino específico de las ratas (donde los animales jóvenes parecían ser más susceptibles), parece que no existe una diferencia significativa en la sensibilidad de los animales jóvenes a las reacciones adversas de everolimus en comparación a los animales adultos. El estudio de toxicidad con monos jóvenes no mostró ninguna toxicidad relevante.

Los estudios de genotoxicidad que cubrieron los objetivos genotóxicos relevantes no mostraron evidencia de actividad clastogénica o mutogénica. La administración de everolimus durante un periodo de hasta 2 años no indicó ningún potencial oncogénico en ratones y ratas hasta las dosis más altas, correspondientes respectivamente a 4,3 y 0,2 veces la exposición clínica estimada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Hidroxitolueno butilado (E321)  
Estearato de magnesio  
Lactosa monohidrato  
Hipromelosa  
Crosprovidona tipo A  
Manitol  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

Votubia 1 mg comprimidos dispersables

2 años.

Votubia 2 mg comprimidos dispersables

3 años.

Votubia 3 mg comprimidos dispersables

3 años.

### Votubia 5 mg comprimidos dispersables

3 años.

La suspensión preparada para su uso ha demostrado ser estable durante 30 minutos cuando se utiliza una jeringa oral o 60 minutos cuando se usa un vaso pequeño. Se debe administrar la suspensión inmediatamente después de la preparación. Si no se administra durante 30 minutos después de la preparación cuando se utiliza una jeringa oral o 60 minutos cuando se utiliza un vaso pequeño, la suspensión se debe desechar y se debe preparar una nueva suspensión.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster unidosis perforado de Aluminio/poliamida/aluminio/PVC que contiene 10 x 1 comprimidos dispersables.

##### Votubia 1 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 30 x 1 comprimidos dispersables.

##### Votubia 2 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos dispersables.

##### Votubia 3 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos dispersables

##### Votubia 5 mg comprimidos dispersables

Envases que contienen 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos dispersables

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### Instrucciones para el uso y la manipulación

###### Uso de jeringa oral

Se debe colocar la dosis prescrita de *Votubia* comprimidos dispersables en una jeringa de dosificación oral de 10 ml graduada en incrementos de 1 ml. No se debe superar un total de 10 mg de *Votubia* comprimidos dispersables por jeringa utilizando un máximo de 5 comprimidos dispersables. Si se requiere dosis superiores o un mayor número de comprimidos, se tiene que preparar una jeringa adicional. Los comprimidos dispersables no se tienen que romper ni triturar. Se debe añadir aproximadamente 5 ml de agua y 4 ml de aire en la jeringa. La jeringa cargada se tiene que colocar en un contenedor (con el extremo hacia arriba) durante 3 minutos, hasta que los comprimidos dispersables de *Votubia* queden en suspensión. La jeringa se debe invertir suavemente 5 veces inmediatamente antes de la administración. Después de la administración de la suspensión preparada, se debe añadir aproximadamente 5 ml de agua y 4 ml de aire en la misma jeringa, y el contenido se debe agitar para suspender las partículas restantes. Se debe administrar el contenido entero de la jeringa.

### Uso de un vaso pequeño

La dosis prescrita de Votubia comprimidos dispersables se debe colocar en un vaso pequeño (tamaño máximo de 100 ml) que contenga aproximadamente 25 ml de agua. No se tiene que superar un total de 10 mg de Votubia comprimidos dispersables por vaso utilizando un máximo de 5 comprimidos dispersables. Si se requiere una dosis superior o un mayor número de comprimidos se tiene que preparar un vaso adicional. Los comprimidos dispersables no se tienen que romper ni triturar. Se tiene que dejar 3 minutos para que se forme la suspensión. El contenido se debe remover suavemente con una cuchara, y entonces administrarlo inmediatamente. Tras la administración de la suspensión preparada, se debe añadir 25 ml de agua y se debe remover con la misma cuchara para re-suspender cualquier partícula restante. Se debe administrar el contenido completo del vaso.

Se incluye una serie de instrucciones de uso completas e ilustradas al final del prospecto para el paciente en «Instrucciones para uso».

### Información importante para los cuidadores

Se desconoce el grado de absorción de everolimus por la exposición tópica. Por lo tanto, se recomienda a los cuidadores que eviten el contacto con la suspensión. Se deben lavar las manos cuidadosamente antes y después de la preparación de la suspensión.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Votubia 1 mg comprimidos dispersables

EU/1/11/710/016

### Votubia 2 mg comprimidos dispersables

EU/1/11/710/009-011

### Votubia 3 mg comprimidos dispersables

EU/1/11/710/012-013

### Votubia 5 mg comprimidos dispersables

EU/1/11/710/014-015



## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 02 de septiembre de 2011

Fecha de la última renovación: 23 de julio de 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 2,5 mg comprimidos  
everolimus

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2,5 mg de everolimus.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido

10 x 1 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
100 x 1 comprimidos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/001	10 x 1 comprimidos
EU/1/11/710/002	30 x 1 comprimidos
EU/1/11/710/003	100 x 1 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 2,5 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 2,5 mg comprimidos  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 5 mg comprimidos  
everolimus

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido

30 x 1 comprimidos  
100 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/004	30 x 1 comprimidos
EU/1/11/710/005	100 x 1 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 5 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 5 mg comprimidos  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 10 mg comprimidos  
everolimus

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 10 mg de everolimus.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido

10 x 1 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
100 x 1 comprimidos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/006	30 x 1 comprimidos
EU/1/11/710/007	100 x 1 comprimidos
EU/1/11/710/008	10 x 1 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 10 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 10 mg comprimidos  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 1 mg comprimidos dispersables  
everolimus

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 1 mg de everolimus.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido dispersable

30 x 1 comprimidos dispersables

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Los comprimidos se deben dispersar en agua antes de la administración.

Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/016                      30 x 1 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 1 mg comprimidos dispersables, forma abreviada [comp.disp.] aceptada, si es necesaria por razones técnicas.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 1 mg comprimidos dispersables  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 2 mg comprimidos dispersables  
everolimus

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 2 mg de everolimus.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido dispersable

10 x 1 comprimidos dispersables  
30 x 1 comprimidos dispersables  
100 x 1 comprimidos dispersables

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Los comprimidos se deben dispersar en agua antes de la administración.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/009	10 x 1 comprimidos dispersables
EU/1/11/710/010	30 x 1 comprimidos dispersables
EU/1/11/710/011	100 x 1 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 2 mg comprimidos dispersables, forma abreviada [comp.disp.] aceptada, si es necesaria por razones técnicas.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 2 mg comprimidos dispersables  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 3 mg comprimidos dispersables  
everolimus

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 3 mg de everolimus.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido dispersable

30 x 1 comprimidos dispersables  
100 x 1 comprimidos dispersables

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Los comprimidos se deben dispersar en agua antes de la administración.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/012	30 x 1 comprimidos dispersables
EU/1/11/710/013	100 x 1 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 3 mg comprimidos dispersables, forma abreviada [comp.disp.] aceptada, si es necesaria por razones técnicas.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 3 mg comprimidos dispersables  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 5 mg comprimidos dispersables  
everolimus

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 5 mg de everolimus.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido dispersable

30 x 1 comprimidos dispersables  
100 x 1 comprimidos dispersables

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Los comprimidos se deben dispersar en agua antes de la administración.  
Vía oral.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/710/014	30 x 1 comprimidos dispersables
EU/1/11/710/015	100 x 1 comprimidos dispersables

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Votubia 5 mg comprimidos dispersables, forma abreviada [comp.disp.] aceptada, si es necesaria por razones técnicas.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Votubia 5 mg comprimidos dispersables  
everolimus

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**Votubia 2,5 mg comprimidos**  
**Votubia 5 mg comprimidos**  
**Votubia 10 mg comprimidos**  
everolimus

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es **Votubia** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Votubia**
3. Cómo tomar **Votubia**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Votubia**
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es **Votubia** y para qué se utiliza

**Votubia** es un medicamento antitumoral que puede bloquear el crecimiento de algunas células del organismo. Contiene un principio activo denominado everolimus que puede reducir el tamaño de unos tumores del riñón denominados angiomiolipomas renales y unos tumores del cerebro denominados astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA, por sus siglas en inglés). Estos tumores están causados por una alteración genética denominada complejo de esclerosis tuberosa (CET).

**Votubia** comprimidos se utiliza para tratar:

- CET con angiomiolipoma del riñón en adultos que no requieren cirugía inmediata.
- SEGA asociado con CET en adultos y niños para los que no es adecuada la cirugía.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Votubia**

Si está siendo tratado para CET con angiomiolipoma del riñón, sólo le recetará **Votubia** un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con CET.

Si usted está siendo tratado para SEGA asociado con CET, **Votubia** únicamente le será recetado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con SEGA y que pueda realizar análisis de sangre que medirán la cantidad de **Votubia** que hay en la sangre.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto. Si tiene dudas sobre **Votubia** o sobre el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

#### No tome **Votubia**

- **si es alérgico** a everolimus, a sustancias relacionadas como sirolimus o temserolimus, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si ha sufrido reacciones alérgicas anteriormente, consulte a su médico.

## **Advertencias y precauciones**

### **Consulte a su médico antes de empezar a tomar Votubia:**

- si tiene problemas en el hígado o si ha tenido alguna enfermedad que puede haber afectado su hígado. En este caso, su médico puede prescribirle una dosis diferente de Votubia o interrumpir el tratamiento, bien durante un corto periodo de tiempo o bien de forma permanente.
- si tiene diabetes (alto nivel de azúcar en sangre). Votubia puede aumentar los niveles de azúcar en la sangre y empeorar la diabetes mellitus. Esto puede hacer que necesite tratamiento con insulina y/o con medicamentos antidiabéticos orales. Informe a su médico si nota que tiene una sed excesiva o si necesita orinar con mayor frecuencia.
- si necesita que le administren una vacuna mientras está tomando Votubia puesto que la vacunación puede ser menos efectiva. Para niños con SEGA, es importante comentar con su médico sobre el programa de vacunación infantil antes del tratamiento con Votubia.
- si tiene un nivel alto de colesterol. Votubia puede aumentar el colesterol y/o otras grasas de la sangre.
- si ha sufrido recientemente una operación quirúrgica importante, o si tiene todavía una herida no cicatrizada después de una operación quirúrgica. Votubia puede aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización de heridas.
- si tiene una infección. Puede ser necesario que le traten su infección antes de iniciar el tratamiento con Votubia.
- si ha sufrido anteriormente hepatitis B, porque esta puede volver a aparecer durante el tratamiento con Votubia (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si ha recibido o está a punto de recibir radioterapia.

### **Votubia también puede:**

- causar llagas en la boca (úlceras bucales).
- debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, puede tener riesgo de tener una infección mientras está tomando Votubia. Si tiene fiebre u otros signos de una infección, consulte a su médico. Algunas infecciones pueden ser graves y tener consecuencias mortales en adultos y niños.
- afectar a la función del riñón. Por lo tanto, su médico controlará su función del riñón mientras está tomando Votubia.
- causar dificultad para respirar, tos y fiebre (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- causar complicaciones de la radioterapia. Se han observado complicaciones graves de la radioterapia (tales como dificultad para respirar, náuseas, diarrea, erupción en la piel y dolor en la boca, encías y garganta), incluyendo casos mortales, en algunos pacientes que estaban tomando everolimus al mismo tiempo que recibían radioterapia o que estaban tomando everolimus poco después de haber recibido radioterapia. También se ha notificado el denominado síndrome de recuerdo de la radiación (que se presenta con enrojecimiento de la piel o inflamación de los pulmones en el lugar de la radioterapia previa) en pacientes que habían recibido radioterapia en el pasado. Informe a su médico si está previsto que reciba radioterapia próximamente, o si ha recibido radioterapia anteriormente.

### **Informe a su médico inmediatamente si sufre estos síntomas.**

Durante el tratamiento se le van a realizar análisis de sangre antes y periódicamente. Estos análisis determinarán la cantidad de células en la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si Votubia está ejerciendo un efecto no deseado sobre estas células. También se le realizarán análisis de sangre para controlar la función del riñón (niveles de creatinina, nitrógeno ureico en sangre o proteína en orina), la función del hígado (nivel de transaminasas) y los niveles del azúcar y de lípidos en la sangre. Estas pruebas se hacen debido a que éstos pueden verse afectados por el tratamiento con Votubia.

Si recibe Votubia para el tratamiento de SEGA asociado con CET, también son necesarios análisis de sangre periódicos para medir la cantidad de Votubia en la sangre, puesto que esto ayudará a su médico a decidir la cantidad de Votubia que necesita tomar.

## **Niños y adolescentes**

Votubia se puede utilizar en niños y adolescentes con SEGA asociado con CET.

No se debe utilizar Votubia en niños o adolescentes con CET que tienen angiomiolipoma del riñón en ausencia de SEGA, ya que no ha sido estudiado en estos pacientes.

## **Uso de Votubia con otros medicamentos**

Votubia puede afectar la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que Votubia, su médico puede cambiar la dosis de Votubia o de los otros medicamentos.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los siguientes pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, o fluconazol y otros medicamentos antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones bacterianas.
- ritonavir y otros medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA.
- verapamil o diltiazem, utilizados para tratar problemas del corazón o presión arterial alta.
- dronedarona, un medicamento utilizado para ayudar a regular el latido de su corazón.
- ciclosporina, un medicamento utilizado para prevenir el rechazo del cuerpo a órganos trasplantados.
- imatinib, utilizado para inhibir el crecimiento de células anormales.
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (como ramipril) utilizados para tratar la presión arterial elevada u otros problemas cardiovasculares.
- cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Los siguientes pueden reducir la eficacia de Votubia:

- rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).
- efavirenz o nevirapina, utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un producto a base de plantas utilizado para tratar la depresión y otras afecciones.
- dexametasona, un corticosteroide utilizado para tratar una amplia variedad de situaciones incluyendo problemas inflamatorios o inmunes.
- fenitoína, carbamacepina o fenobarbital y otros antiepilépticos utilizados para controlar las convulsiones.

Se debe evitar el uso de todos los medicamentos listados anteriormente durante el tratamiento con Votubia. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede prescribirle un medicamento diferente, o puede cambiar su dosis de Votubia.

Si está tomando un medicamento antiepiléptico, un cambio en la dosis del medicamento antiepiléptico (aumento o disminución) puede hacer necesario un cambio en la dosis necesaria de Votubia. Su médico va a tomar la decisión. Si cambia la dosis de su medicamento antiepiléptico, informe a su médico.

## **Toma de Votubia con alimentos y bebidas**

No tome pomelo, zumo de pomelo mientras esté tomando Votubia. Puede aumentar la cantidad de Votubia en la sangre, posiblemente a un nivel perjudicial.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### Embarazo

Votubia puede causar daño al feto y no se recomienda su uso durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo.

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, cree que puede estar embarazada, consulte con su médico **antes** de tomar más Votubia.

### Lactancia

Votubia puede causar daño a un bebé que recibe lactancia materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis de Votubia. Informe a su médico si está dando el pecho.

### Fertilidad

Votubia puede afectar la fertilidad del hombre y de la mujer. Consulte con su médico si quiere tener hijos.

## **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente anormalmente cansado (la fatiga es un efecto adverso frecuente), tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

## **Votubia contiene lactosa**

Votubia contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Votubia**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Votubia está disponible como comprimidos y como comprimidos dispersables. Tome siempre sólo los comprimidos o sólo los comprimidos dispersables, y nunca una combinación de los dos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Cuánto Votubia debe tomar**

Si recibe Votubia para el tratamiento de CET con angiomiolipoma del riñón, la dosis habitual es de 10 mg, para toma una vez al día.

Su médico puede recomendarle una dosis más alta o más baja en base a sus necesidades individuales de tratamiento, por ejemplo si tiene problemas con el riñón o si está tomando algunos otros medicamentos además de Votubia.

Si recibe Votubia para el tratamiento de CET con SEGA, su médico determinará la dosis de Votubia que necesita tomar dependiendo de:

- su edad
- el tamaño de su cuerpo
- el estado de su hígado
- otros medicamentos que esté tomando.

Le realizarán análisis de sangre durante el tratamiento con Votubia. Esto se lleva a cabo para determinar la cantidad de Votubia en la sangre y para encontrar la dosis diaria más adecuada.

Si presenta algunos efectos adversos (ver sección 4) mientras está tomando Votubia, su médico puede disminuir la dosis que toma o interrumpir el tratamiento durante un breve periodo de tiempo o bien definitivamente.

### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome Votubia comprimidos una vez al día.
- Tómelos a la misma hora cada día.
- Puede tomarlos con comida o sin comida, pero lo debe hacer del mismo modo cada día.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse. Si está tomando Votubia comprimidos para el tratamiento de CET con SEGA y si no puede tragar los comprimidos, puede removerlos dentro de un vaso de agua:

- Poner el número de comprimidos necesario en un vaso de agua (aproximadamente 30 ml).
- Remover suavemente el contenido del vaso hasta que los comprimidos se rompan (aproximadamente 7 minutos) y beber el contenido inmediatamente.
- Volver a llenar el vaso con la misma cantidad de agua (aproximadamente 30 ml), remover suavemente el contenido remanente y beber todo el contenido para asegurarse que se toma la dosis completa de Votubia comprimidos.
- Si es necesario, beber más cantidad de agua para enjuagar los residuos en la boca.

### **Información especial para cuidadores**

Se recomienda a los cuidadores que eviten el contacto con la suspensión de Votubia comprimidos. Lávese las manos cuidadosamente antes y después de preparar la suspensión.

### **Si toma más Votubia del que debe**

- Si ha tomado demasiado Votubia, o si alguien tomó sus comprimidos de forma accidental, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Puede ser necesario tratamiento urgente.
- Coja el envase y este prospecto para que el médico conozca qué es lo que ha tomado.

### **Si olvidó tomar Votubia**

Si se ha olvidado una dosis, tome la próxima dosis a la hora que le tocaba. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Votubia**

No interrumpa el tratamiento con Votubia comprimidos a menos que se lo diga su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

INTERRUMPA el tratamiento con Votubia y busque ayuda médica inmediatamente si usted o su hijo experimentan alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (signos de angioedema)
- picor intenso de la piel, con erupción de color rojo o bultos en la piel



## **Los efectos adversos graves de Votubia incluyen:**

### **Efectos adversos muy frecuentes** (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación del pulmón debido a infección, también conocido como neumonía)

### **Efectos adversos frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Hinchazón, sensación de pesadez o tensión, dolor, movilidad limitada de partes del cuerpo (esto puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y es un signo potencial de un aumento anormal de líquido en el tejido blando debido a un bloqueo del sistema linfático, también conocido como linfedema)
- Erupción, picor, granos, dificultad para respirar o tragar, mareo (signos de una reacción alérgica grave, también conocido como hipersensibilidad)
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación del pulmón, también conocido como neumonía)

### **Efectos adversos poco frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Erupción con pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen en la piel enrojecida (signos de una infección que puede ser potencialmente grave, también conocido como herpes zóster)
- Fiebre, escalofríos, respiración rápida y ritmo cardíaco rápido, erupción, y posibilidad de confusión y desorientación (signos de infección grave, también conocida como sepsis)

**Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico inmediatamente pues podrían tener consecuencias mortales.**

## **Otros posibles efectos adversos de Votubia incluyen:**

### **Efectos adversos muy frecuentes** (*que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Infección del tracto respiratorio superior
- Dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis)
- Dolor de cabeza, presión en los ojos, nariz o zona de los pómulos (signos de inflamación de los senos y de los conductos nasales, también conocida como sinusitis)
- Infección del tracto urinario superior
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia)
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Tos
- Úlceras en la boca
- Diarrea
- Sensación de mareo (vómitos)
- Acné
- Erupción en la piel
- Sensación de cansancio
- Fiebre
- Alteraciones de la menstruación como ausencia de periodos menstruales (amenorrea) o periodos menstruales irregulares
- Dolor de garganta (faringitis)
- Dolor de cabeza, mareos, signos de presión arterial alta (hipertensión)

**Efectos adversos frecuentes** *(que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Infección del oído medio
- Encías hinchadas, con sangre (signos de inflamación de las encías, también conocida como gingivitis)
- Inflamación de la piel (celulitis)
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, aumento de triglicéridos)
- Nivel bajo de fosfatos en la sangre (hipofosfatemia)
- Nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia)
- Cansancio, dificultad para respirar, mareo, palidez en la piel (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos, también conocido como anemia)
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debidas a infecciones (signos de un nivel bajo de glóbulos blancos, también conocido como leucopenia, linfopenia, neutropenia)
- Hemorragia espontánea o hematomas (signos de un nivel bajo de plaquetas, también conocido como trombocitopenia)
- Dolor en la boca
- Sangrado de la nariz (epistaxis)
- Malestar del estómago como una sensación de mareo (náuseas)
- Dolor abdominal
- Dolor intenso en la parte inferior del abdomen y la zona pélvica que puede ser agudo, con irregularidades en la menstruación (quiste ovárico)
- Excesiva cantidad de gas en los intestinos (flatulencia)
- Estreñimiento
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón y aumento de gases en el abdomen (signos de inflamación de la mucosa del estómago, también conocido como gastritis o gastroenteritis vírica)
- Sequedad de la piel, picor (prurito)
- Inflamación de la piel caracterizada por enrojecimiento, picor, quistes llenos de líquido que se convierten en escamosos, con costra y endurecidos (dermatitis acneiforme)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Proteína en la orina
- Alteraciones en la menstruación como periodos fuertes (menorragia) o hemorragia vaginal
- Problemas de sueño (insomnio)
- Irritabilidad
- Agresividad
- Nivel alto de un enzima denominado lactato deshidrogenasa en sangre que proporciona información sobre la salud de ciertos órganos
- Nivel alto de una hormona que provoca la ovulación (aumento de la hormona luteizante en la sangre)
- Pérdida de peso

**Efectos adversos poco frecuentes** *(que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Espasmos musculares, fiebre, orina roja-marronosa que pueden ser síntomas de una alteración muscular (rabdomiolisis)
- Tos con flemas, dolor en el pecho, fiebre (signos de inflamación de los conductos respiratorios, también conocido como bronquitis vírica)
- Alteración del sentido del gusto (disgeusia)
- Alteraciones en la menstruación, como periodos con retrasos
- Nivel alto de hormona reproductiva femenina (aumento de la hormona folículoestimulante)

**Frecuencia no conocida** *(no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)*

- Reacción en el lugar donde recibió radioterapia anteriormente (por ejemplo, enrojecimiento de la piel o inflamación de los pulmones) (denominado síndrome de recuerdo de la radiación)
- empeoramiento de los efectos adversos de la radioterapia

**Si estos efectos adversos empeoran por favor informe a su médico y/o farmacéutico. La mayoría de estos efectos adversos son leves a moderados y generalmente desaparecen si se interrumpe el tratamiento durante algunos días.**

Los siguientes efectos adversos se han comunicado en pacientes que toman everolimus para el tratamiento de otras patologías diferentes de CET:

- Alteraciones en el riñón: la frecuencia alterada o la ausencia de orina pueden ser síntomas de insuficiencia renal y se han observado en algunos pacientes que reciben everolimus. Otros síntomas pueden incluir análisis alterados de la función del riñón (aumento en la creatinina).
- Síntomas de insuficiencia cardíaca como falta de aire al respirar, dificultad para respirar al estar tumbado, hinchazón de los pies o las piernas.
- Bloqueo u obstrucción de un vaso sanguíneo (vena) en la pierna (trombosis venosa profunda). Los síntomas pueden incluir hinchazón y/o dolor en una de las piernas, normalmente en la pantorrilla, enrojecimiento o calentamiento de la piel en el área afectada.
- Problemas con la cicatrización de las heridas.
- Niveles altos de azúcar en la sangre (hiperglucemia).

En algunos pacientes que toman everolimus se ha observado una reactivación de la hepatitis B. Informe a su médico si presenta síntomas de hepatitis B durante el tratamiento con everolimus. Los primeros síntomas pueden incluir fiebre, erupción cutánea, inflamación y dolor de las articulaciones. Otros síntomas pueden incluir fatiga, pérdida de apetito, náusea, ictericia (piel amarillenta), y dolor en la parte superior derecha del abdomen. También pueden ser signos de hepatitis las heces claras o la orina oscura.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Votubia**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No conservar a temperatura superior a 25°C.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.
- Abrir el blíster justo antes de tomar Votubia comprimidos.
- No utilice este medicamento si el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Votubia comprimidos**

- El principio activo es everolimus.  
Cada comprimido de Votubia 2,5 mg contiene 2,5 mg de everolimus.  
Cada comprimido de Votubia 5 mg contiene 5 mg de everolimus.  
Cada comprimido de Votubia 10 mg contiene 10 mg de everolimus.
- Los demás componentes son hidroxitolueno butilato (E321), estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, crospovidona tipo A y lactosa anhidra (ver sección 2 “Votubia contiene lactosa”).

### **Aspecto de Votubia comprimidos y contenido del envase**

Votubia 2,5 mg comprimidos son comprimidos alargados blancos a ligeramente amarillos. Tienen la inscripción «LCL» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 5 mg comprimidos son comprimidos alargados blancos a ligeramente amarillos. Tienen la inscripción «5» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 10 mg comprimidos son comprimidos alargados blancos a ligeramente amarillos. Tienen la inscripción «UHE» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 2,5 mg comprimidos está disponible en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos en blísters unidos perforados de 10 x 1 comprimidos cada uno.

Votubia 5 mg comprimidos está disponible en envases que contienen 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos en blísters unidos perforados de 10 x 1 comprimidos cada uno.

Votubia 10 mg está disponible en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos en blísters unidos perforados de 10 x 1 comprimidos cada uno.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

### **Responsable de la fabricación**

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Prospecto: información para el usuario**

**Votubia 1 mg comprimidos dispersables**

**Votubia 2 mg comprimidos dispersables**

**Votubia 3 mg comprimidos dispersables**

**Votubia 5 mg comprimidos dispersables**

everolimus

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es **Votubia** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Votubia**
3. Cómo tomar **Votubia**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Votubia**
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es **Votubia** y para qué se utiliza**

**Votubia** comprimidos dispersables contiene un principio activo llamado everolimus. Se utiliza para tratar niños a partir de 2 años de edad y adultos con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria (epilepsia) asociadas con una alteración genética llamada complejo de esclerosis tuberosa (CET) y que no son controladas con otros medicamentos antiepilépticos. Las crisis epilépticas parciales empiezan afectando solo un lado del cerebro, pero se pueden propagar y extender a áreas más grandes en ambos lados del cerebro (llamado "generalización secundaria"). **Votubia** comprimidos dispersables se administra junto con otros medicamentos para la epilepsia.

**Votubia** es también un medicamento antitumoral que puede bloquear el crecimiento de algunas células del organismo. Puede reducir el tamaño de unos tumores del cerebro denominados astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA, por sus siglas en inglés) que están causados por CET.

**Votubia** comprimidos dispersables se utiliza para tratar SEGA asociado con CET en adultos y niños para los que no es adecuada la cirugía.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Votubia****

**Votubia** únicamente le será recetado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con SEGA o crisis epilépticas y que pueda realizar análisis de sangre que medirán la cantidad de **Votubia** que hay en la sangre.

Siga cuidadosamente todas las instrucciones del médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto. Si tiene dudas sobre **Votubia** o sobre el motivo por el que le han recetado este medicamento, consulte a su médico.

## **No tome Votubia**

- **si es alérgico** a everolimus, a sustancias relacionadas como sirolimus o temserolimus, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si ha sufrido reacciones alérgicas anteriormente, consulte a su médico.

## **Advertencias y precauciones**

### **Consulte a su médico antes de empezar a tomar Votubia:**

- si tiene problemas en el hígado o si ha tenido alguna enfermedad que puede haber afectado su hígado. En este caso, su médico puede prescribirle una dosis diferente de Votubia o interrumpir el tratamiento, bien durante un corto periodo de tiempo o bien de forma permanente.
- si tiene diabetes (alto nivel de azúcar en sangre). Votubia puede aumentar los niveles de azúcar en la sangre y empeorar la diabetes mellitus. Esto puede hacer que necesite tratamiento con insulina y/o con medicamentos antidiabéticos orales. Informe a su médico si nota que tiene una sed excesiva o si necesita orinar con mayor frecuencia.
- si necesita que le administren una vacuna mientras está tomando Votubia puesto que la vacunación puede ser menos efectiva. Para niños con SEGA o crisis epilépticas, es importante comentar con su médico sobre el programa de vacunación infantil antes del tratamiento con Votubia.
- si tiene un nivel alto de colesterol. Votubia puede aumentar el colesterol y/o otras grasas de la sangre.
- si ha sufrido recientemente una operación quirúrgica importante, o si tiene todavía una herida no cicatrizada después de una operación quirúrgica. Votubia puede aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización de heridas.
- si tiene una infección. Puede ser necesario que le traten su infección antes de iniciar el tratamiento con Votubia.
- si ha sufrido anteriormente hepatitis B, porque esta puede volver a aparecer durante el tratamiento con Votubia (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si ha recibido o está a punto de recibir radioterapia.

Votubia también puede:

- causar llagas en la boca (úlceras bucales).
- debilitar su sistema inmunitario. Por lo tanto, puede tener riesgo de tener una infección mientras está tomando Votubia. Si tiene fiebre u otros signos de una infección, consulte a su médico. Algunas infecciones pueden ser graves y tener consecuencias mortales en adultos y niños.
- afectar a la función del riñón. Por lo tanto, su médico controlará su función del riñón mientras está tomando Votubia.
- causar dificultad para respirar, tos y fiebre (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- causar complicaciones de la radioterapia. Se han observado complicaciones graves de la radioterapia (tales como dificultad para respirar, náuseas, diarrea, erupción en la piel y dolor en la boca, encías y garganta), incluyendo casos mortales, en algunos pacientes que estaban tomando everolimus al mismo tiempo que recibían radioterapia o que estaban tomando everolimus poco después de haber recibido radioterapia. También se ha notificado el denominado síndrome de recuerdo de la radiación (que se presenta con enrojecimiento de la piel o inflamación de los pulmones en el lugar de la radioterapia previa) en pacientes que habían recibido radioterapia en el pasado. Informe a su médico si está previsto que reciba radioterapia próximamente, o si ha recibido radioterapia anteriormente.

**Informe a su médico inmediatamente** si sufre estos síntomas.



Durante el tratamiento se le van a realizar análisis de sangre antes y periódicamente. Estos análisis determinarán la cantidad de células en la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) para comprobar si Votubia está ejerciendo un efecto no deseado sobre estas células. También se le realizarán análisis de sangre para controlar la función del riñón (niveles de creatinina, nitrógeno ureico en sangre o proteína en orina), la función del hígado (nivel de transaminasas) y los niveles del azúcar y de lípidos en la sangre. Estas pruebas se hacen debido a que éstos pueden verse afectados por el tratamiento con Votubia.

También son necesarios análisis de sangre periódicos para medir la cantidad de Votubia en la sangre, puesto que esto ayudará a su médico a decidir la cantidad de Votubia que necesita tomar.

### **Niños y adolescentes**

Votubia se puede utilizar en niños y adolescentes con SEGA asociado con CET.

Votubia no debe utilizarse en niños menores de 2 años con CET y con crisis epilépticas.

### **Uso de Votubia con otros medicamentos**

Votubia puede afectar la forma cómo actúan otros medicamentos. Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo que Votubia, su médico puede cambiar la dosis de Votubia o de los otros medicamentos.

**Informe a su médico o farmacéutico** si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los siguientes pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con Votubia:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol, o fluconazol y otros medicamentos antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos.
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, antibióticos utilizados para tratar las infecciones bacterianas.
- ritonavir y otros medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA.
- verapamil o diltiazem, utilizados para tratar problemas del corazón o presión arterial alta.
- dronedarona, un medicamento utilizado para ayudar a regular el latido de su corazón.
- ciclosporina, un medicamento utilizado para prevenir el rechazo del cuerpo a órganos trasplantados.
- imatinib, utilizado para inhibir el crecimiento de células anormales.
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (como ramipril) utilizados para tratar la presión arterial elevada u otros problemas cardiovasculares.
- cannabidiol (su uso incluye, entre otros, el tratamiento de las crisis epilépticas).

Los siguientes pueden reducir la eficacia de Votubia:

- rifampicina, utilizada para tratar la tuberculosis (TB).
- efavirenz o nevirapina, utilizados para tratar la infección por VIH/SIDA.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un producto a base de plantas utilizado para tratar la depresión y otras afecciones.
- dexametasona, un corticosteroide utilizado para tratar una amplia variedad de situaciones incluyendo problemas inflamatorios o inmunes.
- fenitoína, carbamacepina o fenobarbital y otros antiepilépticos utilizados para controlar las convulsiones.

Se debe evitar el uso de todos los medicamentos listados anteriormente durante el tratamiento con Votubia. Si está tomando alguno de ellos, su médico puede prescribirle un medicamento diferente, o puede cambiar su dosis de Votubia.

Si está tomando un medicamento antiepiléptico, un cambio en la dosis del medicamento antiepiléptico (aumento o disminución) puede hacer necesario un cambio en la dosis necesaria de Votubia. Su médico va a tomar la decisión. Si cambia la dosis de su medicamento antiepiléptico, informe a su médico.

Si sigue una dieta específica para reducir la frecuencia de sus crisis epilépticas, por favor informe a su médico antes de tomar Votubia.

### **Toma de Votubia con alimentos y bebidas**

No tome pomelo, zumo de pomelo mientras esté tomando Votubia. Puede aumentar la cantidad de Votubia en la sangre, posiblemente a un nivel perjudicial.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### Embarazo

Votubia puede causar daño al feto y no se recomienda su uso durante el embarazo. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo.

Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, cree que puede estar embarazada, consulte con su médico **antes** de tomar más Votubia.

#### Lactancia

Votubia puede causar daño a un bebé que recibe lactancia materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis de Votubia. Informe a su médico si está dando el pecho.

#### Fertilidad

Votubia puede afectar la fertilidad del hombre y de la mujer. Consulte con su médico si quiere tener hijos.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si se siente anormalmente cansado (la fatiga es un efecto adverso frecuente), tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

### **Votubia contiene lactosa**

Votubia contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Votubia**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Votubia está disponible como comprimidos y como comprimidos dispersables. Tome siempre sólo los comprimidos o sólo los comprimidos dispersables, y nunca una combinación de los dos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Cuánto Votubia debe tomar**

Su médico determinará la dosis de Votubia que necesita tomar dependiendo de:

- su edad
- el tamaño de su cuerpo
- el estado de su hígado
- otros medicamentos que esté tomando.

Le realizarán análisis de sangre durante el tratamiento con Votubia. Esto se lleva a cabo para determinar la cantidad de Votubia en la sangre y para encontrar la dosis diaria más adecuada.

Si presenta algunos efectos adversos (ver sección 4) mientras está tomando Votubia, su médico puede disminuir la dosis que toma o interrumpir el tratamiento durante un breve periodo de tiempo o bien definitivamente.

#### **Cómo tomar este medicamento**

- Tome Votubia comprimidos dispersables una vez al día.
- Tómelos a la misma hora cada día.
- Puede tomarlos con comida o sin comida, pero lo debe hacer del mismo modo cada día.

#### **Tome Votubia comprimidos dispersables sólo como suspensión oral**

No mastique ni triture los comprimidos dispersables. No debe tragarlos enteros. Debe mezclar los comprimidos dispersables con agua para crear un líquido turbio (conocido como suspensión oral).

#### **Cómo preparar y tomar la suspensión oral**

Preparar la suspensión oral mezclando los comprimidos dispersables con agua o bien en una jeringa oral o en un vaso pequeño. Debe beber la suspensión inmediatamente después de prepararla. Si no la bebe después de 30 minutos, cuando se ha preparado en una jeringa oral, o bien después de 60 minutos, si se ha utilizado un vaso pequeño, se debe tirar y preparar una nueva suspensión. Debe leer las instrucciones detalladas al final del prospecto para saber cómo debe hacerlo. Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

#### **Información especial para cuidadores**

Se recomienda a los cuidadores que eviten el contacto con la suspensión de Votubia comprimidos dispersables. Lávese las manos cuidadosamente antes y después de preparar la suspensión.

#### **Si toma más Votubia del que debe**

- Si ha tomado demasiado Votubia, o si alguien tomó sus comprimidos dispersables de forma accidental, consulte a su médico o acuda al hospital inmediatamente. Puede ser necesario tratamiento urgente.
- Coja el envase y este prospecto para que el médico conozca qué es lo que ha tomado.

#### **Si olvidó tomar Votubia**

Si se ha olvidado una dosis, tome la próxima dosis a la hora que le tocaba. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas de comprimidos dispersables.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Votubia**

No interrumpa el tratamiento con Votubia comprimidos dispersables a menos que se lo diga su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

INTERRUMPA el tratamiento con Votubia y busque ayuda médica inmediatamente si usted o su hijo experimentan alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (signos de angioedema)
- picor intenso de la piel, con erupción de color rojo o bultos en la piel

## **Los efectos adversos graves de Votubia incluyen:**

### **Efectos adversos muy frecuentes** *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación del pulmón debido a infección, también conocido como neumonía)

### **Efectos adversos frecuentes** *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Hinchazón, sensación de pesadez o tensión, dolor, movilidad limitada de partes del cuerpo (esto puede aparecer en cualquier parte del cuerpo y es un signo potencial de un aumento anormal de líquido en el tejido blando debido a un bloqueo del sistema linfático, también conocido como linfedema)
- Erupción, picor, granos, dificultad para respirar o tragar, mareo (signos de una reacción alérgica grave, también conocido como hipersensibilidad)
- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de inflamación del pulmón también conocido como neumonía)

### **Efectos adversos poco frecuentes** *(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Erupción con pequeñas ampollas llenas de líquido, que aparecen en la piel enrojecida (signos de una infección que puede ser potencialmente grave, también conocido como herpes zóster)
- Fiebre, escalofríos, respiración rápida y ritmo cardíaco rápido, erupción, y posibilidad de confusión y desorientación (signos de infección grave, también conocida como sepsis)

**Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico inmediatamente pues podrían tener consecuencias mortales.**

## **Otros posibles efectos adversos de Votubia incluyen:**

### **Efectos adversos muy frecuentes** *(que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Infección del tracto respiratorio superior
- Dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis)
- Dolor de cabeza, presión en los ojos, nariz o zona de los pómulos (signos de inflamación de los senos y de los conductos nasales, también conocida como sinusitis)
- Infección del tracto urinario superior
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hipercolesterolemia)
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Tos
- Úlceras en la boca
- Diarrea
- Sensación de mareo (vómitos)
- Acné
- Erupción en la piel
- Sensación de cansancio
- Fiebre
- Alteraciones de la menstruación como ausencia de periodos menstruales (amenorrea) o periodos menstruales irregulares
- Dolor de garganta (faringitis)
- Dolor de cabeza, mareos, signos de presión arterial alta (hipertensión)

**Efectos adversos frecuentes** (*que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Infección del oído medio
- Encías hinchadas, con sangre (signos de inflamación de las encías, también conocida como gingivitis)
- Inflamación de la piel (celulitis)
- Nivel alto de lípidos (grasas) en la sangre (hiperlipidemia, aumento de triglicéridos)
- Nivel bajo de fosfatos en la sangre (hipofosfatemia)
- Nivel alto de azúcar en la sangre (hiperglucemia)
- Cansancio, dificultad para respirar, mareo, palidez en la piel (signos de un nivel bajo de glóbulos rojos, también conocido como anemia)
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debidas a infecciones (signos de un nivel bajo de glóbulos blancos, también conocido como leucopenia, linfopenia, neutropenia)
- Hemorragia espontánea o hematomas (signos de un nivel bajo de plaquetas, también conocido como trombocitopenia)
- Dolor en la boca
- Sangrado de la nariz (epistaxis)
- Malestar del estómago como una sensación de mareo (náuseas)
- Dolor abdominal
- Dolor intenso en la parte inferior del abdomen y la zona pélvica que puede ser agudo, con irregularidades en la menstruación (quiste ovárico)
- Excesiva cantidad de gas en los intestinos (flatulencia)
- Estreñimiento
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hinchazón y aumento de gases en el abdomen (signos de inflamación de la mucosa del estómago, también conocido como gastritis o gastroenteritis vírica)
- Sequedad de la piel, picor (prurito)
- Inflamación de la piel caracterizada por enrojecimiento, picor, quistes llenos de líquido que se convierten en escamosos, con costra y endurecidos (dermatitis acneiforme)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Proteína en la orina
- Alteraciones en la menstruación como periodos fuertes (menorragia) o hemorragia vaginal
- Problemas de sueño (insomnio)
- Irritabilidad
- Agresividad
- Nivel alto de un enzima denominado lactato deshidrogenasa en sangre que proporciona información sobre la salud de ciertos órganos
- Nivel alto de una hormona que provoca la ovulación (aumento de la hormona luteizante en la sangre)
- Pérdida de peso

**Efectos adversos poco frecuentes** (*que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Espasmos musculares, fiebre, orina roja-marronosa que pueden ser síntomas de una alteración muscular (rabdomiolisis)
- Tos con flemas, dolor en el pecho, fiebre (signos de inflamación de los conductos respiratorios, también conocido como bronquitis vírica)
- Alteración del sentido del gusto (disgeusia)
- Alteraciones en la menstruación, como periodos con retrasos
- Nivel alto de hormona reproductiva femenina (aumento de la hormona folículoestimulante)

**Frecuencia no conocida** (*no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles*)

- Reacción en el lugar donde recibió radioterapia anteriormente (por ejemplo, enrojecimiento de la piel o inflamación de los pulmones) (denominado síndrome de recuerdo de la radiación).
- Peoramiento de los efectos adversos de la radioterapia.

**Si estos efectos adversos empeoran por favor informe a su médico y/o farmacéutico. La mayoría de estos efectos adversos son leves a moderados y generalmente desaparecen si se interrumpe el tratamiento durante algunos días.**

Los siguientes efectos adversos se han comunicado en pacientes que toman everolimus para el tratamiento de otras patologías diferentes de CET:

- Alteraciones en el riñón: la frecuencia alterada o la ausencia de orina pueden ser síntomas de insuficiencia renal y se han observado en algunos pacientes que reciben everolimus. Otros síntomas pueden incluir análisis alterados de la función del riñón (aumento en la creatinina).
- Síntomas de insuficiencia cardíaca como falta de aire al respirar, dificultad para respirar al estar tumbado, hinchazón de los pies o las piernas.
- Bloqueo u obstrucción de un vaso sanguíneo (vena) en la pierna (trombosis venosa profunda). Los síntomas pueden incluir hinchazón y/o dolor en una de las piernas, normalmente en la pantorrilla, enrojecimiento o calentamiento de la piel en el área afectada.
- Problemas con la cicatrización de las heridas.
- Niveles altos de azúcar en la sangre (hiperglucemia).

En algunos pacientes que toman everolimus se ha observado una reactivación de la hepatitis B. Informe a su médico si presenta síntomas de hepatitis B durante el tratamiento con everolimus. Los primeros síntomas pueden incluir fiebre, erupción cutánea, inflamación y dolor de las articulaciones. Otros síntomas pueden incluir fatiga, pérdida de apetito, náusea, ictericia (piel amarillenta), y dolor en la parte superior derecha del abdomen. También pueden ser signos de hepatitis las heces claras o la orina oscura.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Votubia**

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.
- Abrir el blíster justo antes de tomar Votubia comprimidos dispersables.
- La suspensión preparada para su uso ha demostrado ser estable durante 60 minutos. Se debe utilizar la suspensión inmediatamente después de la preparación. Si no se utiliza durante 60 minutos, se debe desechar y se debe preparar una nueva suspensión.
- No utilice este medicamento si el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Votubia comprimidos dispersables

- El principio activo es everolimus.  
Cada comprimido dispersable de Votubia 1 mg contiene 1 mg de everolimus  
Cada comprimido dispersable de Votubia 2 mg contiene 2 mg de everolimus.  
Cada comprimido dispersable de Votubia 3 mg contiene 3 mg de everolimus.  
Cada comprimido dispersable de Votubia 5 mg contiene 5 mg de everolimus.
- Los demás componentes son hidroxitolueno butilato (E321), estearato de magnesio, lactosa monohidrato, hipromelosa, crospovidona tipo A, manitol, celulosa microcristalina y sílice coloidal anhidra (ver sección 2 “Votubia contiene lactosa”).

### Aspecto de Votubia comprimidos dispersables y contenido del envase

Votubia 1 mg comprimidos dispersables son comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, con un borde biselado y sin ranura. Tienen la inscripción «D1» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 2 mg comprimidos dispersables son comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, con un borde biselado y sin ranura. Tienen la inscripción «D2» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 3 mg comprimidos dispersables son comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, con un borde biselado y sin ranura. Tienen la inscripción «D3» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 5 mg comprimidos dispersables son comprimidos redondos, planos, blancos a ligeramente amarillentos, con un borde biselado y sin ranura. Tienen la inscripción «D5» en una cara y «NVR» en la otra.

Votubia 1 mg comprimidos dispersables está disponible en envases que contienen 30 comprimidos dispersables, en blísters unidos perforados de 10 x 1 comprimidos cada uno.

Votubia 2 mg comprimidos dispersables está disponible en envases que contienen 10 x 1, 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos dispersables, en blísters unidos perforados de 10 x 1 comprimidos cada uno.

Votubia 3 mg y 5 mg comprimidos dispersables está disponible en envases que contienen 30 x 1 o 100 x 1 comprimidos dispersables, en blísters unidos perforados de 10 x 1 comprimidos cada uno. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCCIONES DE USO

**Lea y siga estas instrucciones detalladamente para conocer cómo preparar correctamente el medicamento. Este tendrá el aspecto de líquido turbio (conocido como suspensión oral).**

**Utilice una jeringa oral o un vaso pequeño para preparar y tomar la suspensión oral de Votubia - no lo utilice para nada más.**

### **Información importante:**

Tome Votubia comprimidos dispersables sólo como suspensión oral.

Estas instrucciones son para tomar una dosis entre 1 mg y 10 mg.

- La cantidad máxima que puede tomar de una sola vez utilizando la jeringa oral o el vaso pequeño es de 10 mg, utilizando un máximo de 5 comprimidos dispersables.
- Si necesita tomar una dosis superior o necesita utilizar más de 5 comprimidos dispersables, tiene que repartir la dosis, y repetir los pasos utilizando la misma jeringa oral o vaso pequeño.
- Pregunte a su médico o farmacéutico sobre cómo repartir la dosis si no está seguro.

Los cuidadores deben intentar evitar el contacto de la piel con la suspensión oral. Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

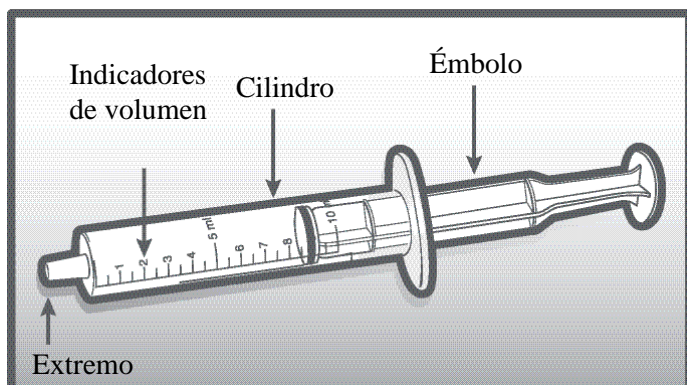
Sólo se debe utilizar agua (agua corriente potable o agua embotellada sin gas) para preparar la suspensión oral. No utilice zumo u otros líquidos.

El paciente debe beber la suspensión inmediatamente después de prepararla. Si el paciente no la bebe en 30 minutos, cuando se utiliza jeringa oral, o en 60 minutos, cuando se toma en un vaso pequeño, se debe tirar la suspensión y preparar una nueva.

### **Instrucciones para los cuidadores que preparan la suspensión usando una jeringa oral:**

Necesitará:

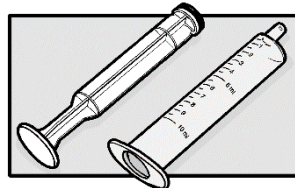
- Blíster con comprimidos dispersables de Votubia
- Tijeras para abrir el blíster
- Jeringa oral de 10 ml con incrementos de 1 ml (de un solo uso): ver la imagen a continuación
- 2 vasos limpios
- Aproximadamente 30 ml de agua



---

## Preparación

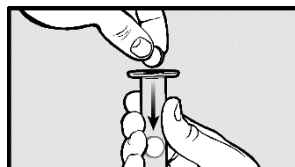
1. Lavar y secar las manos.
2. Tomar la jeringa oral de 10 ml y estirar el émbolo, quitándolo completamente del cilindro de la jeringa.



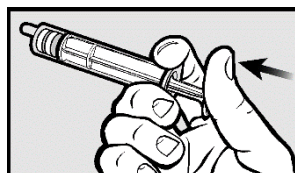
---

## Añadir los comprimidos dispersables

3. Utilice tijeras para abrir el blíster por la línea punteada. Sacar los comprimidos dispersables del blíster. Colocarlos en el cilindro de la jeringa oral inmediatamente.



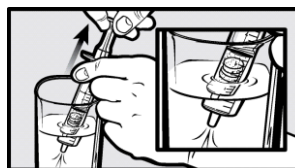
4. Insertar otra vez el émbolo en el cilindro de la jeringa oral. Presionar el émbolo hasta que toque los comprimidos dispersables.



---

## Añadir agua

5. Llenar con agua un vaso pequeño (agua corriente potable o agua embotellada sin gas). Colocar el extremo de la jeringa dentro del agua. Aspirar unos 5 ml de agua estirando lentamente el émbolo hasta que llegue a la marca de 5 ml en la jeringa.



Nota: La cantidad de agua en la jeringa oral no necesita ser exacta pero debe cubrir todos los comprimidos. Si algún comprimido se queda atascado en la parte superior de la jeringa oral, golpear suavemente la jeringa oral hasta que caigan en el agua.

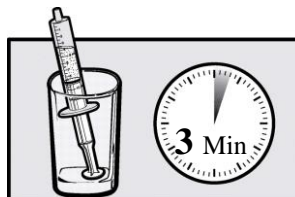
---

## Mezclar el medicamento

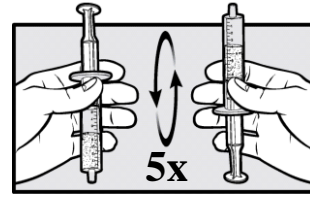
6. Sujetar la jeringa oral con el extremo hacia arriba. Estirar el émbolo lentamente para coger aire hasta que llegue a la marca de 9 ml de la jeringa.



7. Colocar la jeringa oral llena en el vaso vacío, limpio con el extremo hacia arriba. Esperar 3 minutos – hasta que los comprimidos dispersables se hayan disgregado completamente.



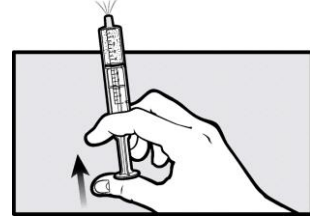
8. Mezcle el medicamento dando la vuelta a la jeringa oral lentamente y repetirlo cinco veces antes de administrar la dosis. No lo agite. Utilice la suspensión oral inmediatamente. Si no la utiliza en 30 minutos, debe tirarla y preparar una nueva suspensión.



---

### Eliminar el aire

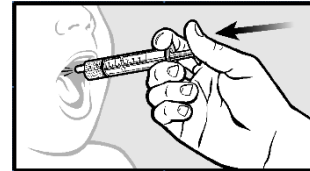
9. Sujetar la jeringa oral con el extremo hacia arriba. Presionar el émbolo hacia arriba lentamente para eliminar la mayor parte del aire (no hay problema si se queda una pequeña cantidad de aire alrededor del extremo).



---

### Tomar el medicamento

10. Poner la jeringa oral en la boca del paciente. Presionar el émbolo lentamente para descargar el contenido total de la jeringa oral.

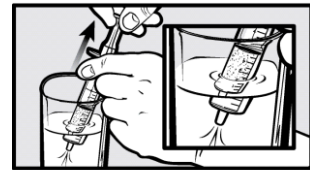


11. Quitar cuidadosamente la jeringa oral de la boca del paciente.

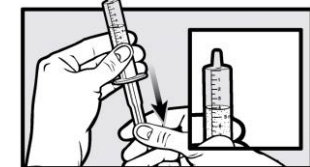
---

### Asegurarse que se ha tomado todo el medicamento

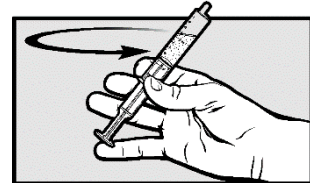
12. Insertar el extremo de la jeringa oral en el vaso lleno de agua. Extraer hasta 5 ml de agua tirando lentamente del émbolo hacia arriba.



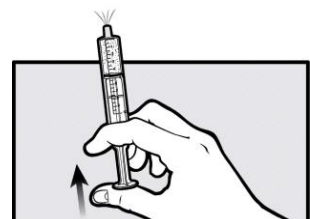
13. Sujetar la jeringa oral con el extremo hacia arriba. Estirar el émbolo hacia abajo lentamente para que entre aire hasta llegar a la marca de 9 ml de la jeringa.



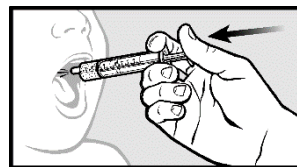
14. Con el extremo de la jeringa oral hacia arriba, remover el agua para recoger cualquier parte de medicamento que haya quedado dentro.



15. Mantener la jeringa oral con el extremo hacia arriba. Presionar el émbolo hacia arriba lentamente para sacar la mayor parte del aire.



16. Poner la jeringa oral dentro de la boca del paciente. Presionar el émbolo lentamente para descargar el contenido completo de la jeringa oral.



17. Sacar cuidadosamente la jeringa oral de la boca del paciente.

**Si la dosis total prescrita es superior a 10 mg o se debe preparar utilizando más de 5 comprimidos dispersables, repetir los pasos 2 al 17 para completar la dosis.**

---

### **Limpieza**

18. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar la jeringa oral.
19. Lavar y secar las manos.

---

### **Instrucciones para los pacientes o cuidadores que preparan la suspensión utilizando un vaso pequeño:**

Necesitará:

- Blíster con comprimidos dispersables de Votubia
- Tijeras para abrir el blíster
- 1 vaso pequeño (tamaño máximo de 100 ml)
- Taza dosificadora de 30 ml para medir el agua
- Aproximadamente 50 ml de agua para preparar la suspensión
- Cuchara para remover

---

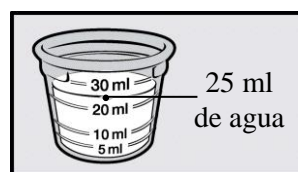
### **Preparación**

1. Lavar y secar las manos.

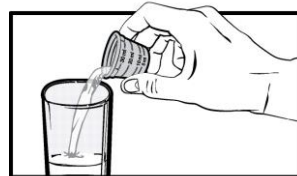
---

#### **Añadir agua**

2. Añadir unos 25 ml de agua a la taza dosificadora de 30 ml. No es necesario que la cantidad de agua añadida sea exacta.



3. Verter el agua de la taza dosificadora en el vaso pequeño.



---

#### **Añadir los comprimidos dispersables**

4. Utilice tijeras para abrir el blíster por la línea punteada. Sacar los comprimidos dispersables del blíster.

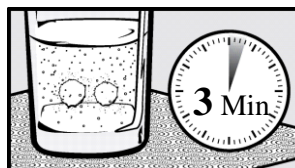
5. Añadir los comprimidos dispersables al agua.



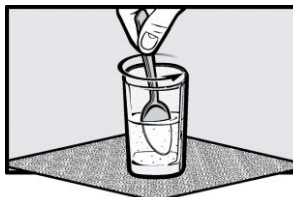
---

### Mezclar el medicamento

6. Espere 3 minutos hasta que los comprimidos dispersables se hayan disgregado completamente.



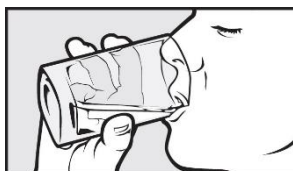
7. Remover suavemente el contenido del vaso con una cuchara y entonces pasar inmediatamente al paso 8.



---

### Toma del medicamento

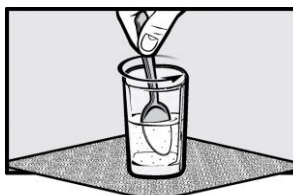
8. El paciente tiene que beber inmediatamente toda la suspensión oral del vaso. Si la suspensión no se utiliza dentro de los 60 minutos, se debe tirar y preparar una suspensión nueva.



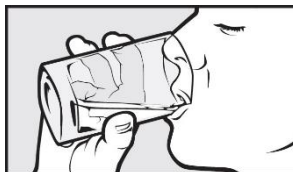
---

### Asegurarse que se ha tomado todo el medicamento

9. Vuelva a llenar el vaso con la misma cantidad de agua (unos 25 ml). Remover el contenido con la cuchara para sacar cualquier resto de medicamento que haya quedado en el vaso y en la cuchara.



10. El paciente tiene que beber toda la suspensión oral del vaso. **Si la dosis total prescrita es superior a 10 mg o se debe preparar utilizando más de 5 comprimidos dispersables, repita los pasos 2 a 10 para completar la dosis.**



---

### Limpieza

11. Lavar el vaso y la cuchara cuidadosamente con agua limpia. Limpiar el vaso y la cuchara con una toalla de papel limpia. Guardarlos en un lugar seco y limpio hasta la próxima vez.



12. Lavar y secar las manos.
-