

ETDM

Everolimus Therapeutic Drug Monitoring



 **VOTUBIA**[®]
(everolimus) comprimidos

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

ÍNDICE

Introducción	04
Objetivo del programa	06
Logística del programa	08
Cómo se realizan las determinaciones	10
Cuándo realizar las determinaciones	10
Toma de muestras	11
Formulario de solicitud de análisis	11
Envío de las muestras	12
Cómo darse de alta	14

ETDM

Introducción

La **determinación de niveles sanguíneos de Votubia® (everolimus)** por LC/MS/MS es una técnica **muy sensible y específica** que permite la monitorización de las concentraciones del fármaco Votubia® (everolimus) en sangre, tal y como se recomienda en ficha técnica, y mantener sus concentraciones **dentro del margen terapéutico requerido**, entre 5 y 15 ng/ml.

El proyecto **ETDM** pretende **evitar que los pacientes sean controlados mediante técnicas no tan apropiadas** para la medición de las concentraciones de Votubia® (everolimus), como el inmunoensayo, que no resulta lo suficientemente específica ni sensible para un correcto ajuste de la dosis de Votubia® (everolimus).

Objetivo del programa

Ofrecer un **programa gratuito** para la **determinación de las concentraciones sanguíneas de Votubia® (everolimus)** mediante la técnica de LC/MS/MS para una correcta **monitorización, ajuste de dosis** cuando así se requiera, **y seguimiento** de los pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa tratados con Votubia® (everolimus).

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

COORDINADORA

Dra. Brunet

Centro de Diagnóstico Biomédico

Hospital Clínic de Barcelona



Logística del programa

01

- Entrega de **documentación** del proyecto para **acceder al programa**.



02

- **Informar** a la Dirección de su Centro Hospitalario.
- **Firmar la carta de adhesión al servicio** y enviar al Hospital Clínic de Barcelona (únicamente para la aceptación del servicio, una por centro).



03

- **Tomar las muestras** siguiendo las instrucciones del protocolo.

04

- **Identificar las muestras con códigos numéricos** que le permitan la trazabilidad del paciente, sin permitir su identificación por parte del laboratorio.
- Rellenar el **formulario de solicitud** del análisis de cada muestra y **conservar una copia**.



05

- Llamar al teléfono 93 303 31 39 (Biomedical Logistics) para **solicitar el servicio de envío de muestras** al laboratorio.



06

- **Informar al laboratorio de referencia** del envío de la muestra.

Cómo se realizan las determinaciones



Cuándo realizar las determinaciones

A los **15 días** de instaurar el tratamiento.

Cada **15 días** hasta estabilización de dosis (5-15 ng/ml).

Cada vez que el paciente **cambie su medicación antiepiléptica** (inductores /inhibidores CYP450).

Cada vez que el paciente **sufra un cambio de su superficie corporal**.



Siempre que el paciente presente **reacciones adversas** que se asocien a la medicación.



Toma de muestras

La toma de muestra debe realizarse **justo antes de la dosis matinal** (por lo general 12 horas [± 15 min] después de la última dosis) en un tubo tipo *vacutainer* de plástico con anticoagulante EDTA (tapón lila, 3 ml).

Consideraciones:

- **Identificar bien los tubos** de las muestras **con códigos numéricos** (evitar datos que puedan identificar al paciente).
- Cumplimentar el **Formulario de solicitud de análisis**.



Formulario de solicitud de análisis

- **Envíos rápidos** (mismo día de obtención) **de una sola muestra**: Ésta se mantendrá a **temperatura ambiente** (<25 °C) hasta la llegada del mensajero.
- **Envío agrupado**: Las muestras deben ser almacenadas a **+4 °C**, como máximo durante los **5 días** anteriores a la realización del envío.

- En **todos los casos** se deben enviar las muestras de Votubia® (everolimus), con el **formulario de solicitud de análisis debidamente cumplimentado**, en el **contenedor de plástico para muestras biológicas** que se le habrá facilitado al Servicio de Mensajería Biomedical Logistics.
- El centro deberá **conservar una copia** de dicho formulario.



Envío de las muestras

Coordinado por la empresa Biomedical Logistics.

Deberá **llamar el día anterior a la recogida de las muestras**, facilitando el nombre del estudio (VOTUBIA).

Días de solicitud del servicio Lunes a Miércoles.

Días de recogida Lunes a Jueves.

En casos excepcionales que se requiera recogida el mismo día se podrá llamar de 08:00h a 12:00h, a excepción de los Viernes.

Solicitud Servicio (24h) **93 303 31 39**
Urgencias 607 78 63 35 (Sr. Darío)

Contactos

Srta. Laura Pérez **649 00 51 62**

Sr. Darío Lázaro (Jefe de Tráfico)

Srta. Silvia Guijarro (Jefa de Operativa)

Srta. Laura Pérez (Consejera de Seguridad ADR)

Deberá **contactar** para avisar sobre el envío a:

Dra. Mercè Brunet

Laboratorio de Farmacología y Toxicología

Centro de Diagnóstico Médico

Hospital Clínic de Barcelona

C/ Villarroel, 170, escalera 9, planta 5 (08036) Barcelona

Tel: +34 93 227 54 19 / Fax: +34 93 227 56 97 / mbrunet@clinic.ub.es

Una vez recibidas las muestras, el laboratorio de referencia **informará telefónicamente** en un plazo de **2 días hábiles** siguientes al envío. Además, enviará el **informe de los resultados por correo ordinario** al día siguiente de analizar la muestra.



Cómo darse de alta

La participación en el proyecto ETDM es **totalmente voluntaria** y con la **posibilidad de darse de baja del servicio en cualquier momento**.

Para darse de alta, deberá:

- Rellenar la **carta de adhesión al servicio** con sus datos y enviarla firmada al Hospital Clínic de Barcelona:
 - Nombre y apellidos.
 - Centro de trabajo.
 - Dirección específica para la recogida de la muestra.
 - Teléfono directo.
 - Dirección email.
- Haber informado y obtenido **autorización de la Dirección de su Centro Hospitalario**.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Votubia 2,5 mg comprimidos Votubia 5 mg comprimidos **2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUANTITATIVA Votubia 2,5 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 2,5 mg de everolimus. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 74 mg de lactosa. **Votubia 5 mg comprimidos:** Cada comprimido contiene 5 mg de everolimus. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 149 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, 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, con un borde biselado y sin ranura, con la marca «5» en una cara y «NVR» en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS**

4.1 Indicaciones terapéuticas Angiomiolipoma renal asociado con el complejo esclerosis tuberosa (TSC) (*) Votubia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con angiomiolipoma renal asociado con el complejo esclerosis tuberosa (TSC) 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) asociado con el complejo esclerosis tuberosa (TSC)** Votubia está indicado para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado con el complejo esclerosis tuberosa (TSC) 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 TSC y en la monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco. **Posología Angiomiolipoma renal asociado con TSC** La dosis recomendada es de 10 mg de everolimus una vez al día. **SEGA asociado con TSC** 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: $ASC = (P^{0,725} \times A^{0,725}) \times 0,007184$. La dosis de inicio recomendada de Votubia para el tratamiento de pacientes con SEGA es de 4,5 mg/m². Se pueden combinar las diferentes dosis de Votubia comprimidos para alcanzar la dosis deseada. Las concentraciones valle de everolimus en sangre total deben evaluarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento. Las dosis deben titularse para alcanzar concentraciones valle de 5 a 15 ng/ml. Las dosis se pueden aumentar para alcanzar una concentración valle superior dentro del rango diana para obtener una eficacia óptima, en función de la tolerabilidad. Las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos con SEGA concuerdan con las de la población adulta con SEGA, excepto para pacientes con insuficiencia hepática (ver «Insuficiencia hepática» a continuación). El volumen de SEGA debe evaluarse 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, la correspondiente concentración 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 área de superficie corporal o cada 6 a 12 meses en pacientes con un área de superficie corporal estable, a lo largo de la duración del tratamiento. 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). **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 aproximadamente 2 semanas después de la dosis inicial, después de cualquier cambio en la dosis o en la forma farmacéutica, después del inicio o de un cambio en la administración concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A4 (ver secciones 4.4 y 4.5) o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (ver «Insuficiencia hepática» más adelante). Para los pacientes tratados para angiomiolipoma renal asociado con TSC se puede considerar la **opción** de monitorización terapéutica de las concentraciones en sangre de everolimus, utilizando un ensayo validado, después del inicio o de un cambio en la administración concomitante de inductores o inhibidores de CYP3A4 (ver secciones 4.4 y 4.5) o después de cualquier cambio en el estado hepático (Child-Pugh) (ver «Insuficiencia hepática» más adelante). 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. **Poblaciones especiales** **Pacientes de edad avanzada (≥65 años)** No es necesario ajustar la dosis. **Insuficiencia renal** No es necesario ajustar la dosis. **Insuficiencia hepática** Pacientes con angiomiolipoma renal asociado con TSC: 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 sección 4.4) Se deben realizar ajustes de dosis si el estado hepático del paciente (Child-Pugh) cambia durante el tratamiento. Pacientes con SEGA asociado con TSC: 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 ≥18 años de edad: Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): 75% de la dosis inicial recomendada calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima). Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B): 25% de la dosis inicial recomendada calculada en base al ASC (redondeada a la dosis más próxima). Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C): no recomendada. Se deben evaluar las concentraciones valle de everolimus en sangre total aproximadamente 2 semanas 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 TSC en ausencia de SEGA. No se dispone de datos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Votubia en niños menores de 1 año con TSC que tienen SEGA. No se dispone de datos. Se desconoce el riesgo potencial de retraso en el crecimiento/desarrollo con el tratamiento a largo plazo. **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. Los comprimidos de Votubia deben tragarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos no deben masticarse ni triturarse. Para pacientes con TSC 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. **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 tiene que utilizar una forma farmacéutica o bien la otra. 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 deberán evaluar aproximadamente 2 semanas más tarde (ver «Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco»). **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 o precauciones especiales de empleo** Neumonitis no infecciosa La neumonitis no

Tabla 1 Recomendaciones de ajuste de dosis de Votubia

Reacción adversa	Gravedad ¹	Ajuste de dosis de Votubia
Neumonitis no infecciosa	Grado 2	Considerar la interrupción del tratamiento hasta que mejoren los síntomas a Grado ≤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 ≤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 ≤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 ≤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 ≤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 ≤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 ≤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 ≤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, ≥50x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis.
	Grado 3 & 4 (<50x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento con Votubia con una dosis aproximadamente un 50% más baja que la dosis diaria administrada previamente.
Neutropenia	Grado 2 (≥1x10 ⁹ /l)	No se requiere ajuste de dosis.
	Grado 3 (<1, ≥0.5x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Reiniciar el tratamiento con Votubia a la misma dosis.
	Grado 4 (<0.5x10 ⁹ /l)	Interrupción temporal de la dosis hasta la recuperación a Grado ≤2 (≥1x10 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 ≤2 (≥1,25x10 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.

¹ El grado se basa en los criterios de nomenclatura común para acontecimientos adversos (CTCAE) v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)

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 medicadas mediante las pruebas adecuadas. 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.

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 en el ámbito oncológico se han descrito infecciones localizadas y sistémicas, incluyendo neumonía, otras infecciones bacterianas, infecciones fúngicas invasivas, tales como aspergilosis o candidiasis, e infecciones víricas incluyendo reactivación del virus de la hepatitis B. Algunas de estas infecciones han sido graves (p.ej. provocando sepsis, insuficiencia respiratoria o hepática) y ocasionalmente con desenlace mortal. 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. **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). **Úlceras bucales** En pacientes tratados con Votubia se han observado úlceras en la boca, estomatitis y mucositis bucal (ver sección 4.8). En estos casos se recomiendan tratamientos tópicos, pero deberán evitarse enjuagues bucales que contengan alcohol o peróxido de hidrógeno, ya que pueden exacerbar la condición. 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 TSC. 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 fatal (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, pueden necesitarse ajustes de dosis de Votubia (ver sección 4.5). El tratamiento concomitante con inhibidores **potentes** de CYP3A4 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 CYP3A4 administrados por vía oral con un estrecho margen terapéutico (p.ej. pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida, quinidina o derivados de alcaloides del cornezuelo del centeno) 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: con **angiomiolipoma renal** asociado con TSC y con insuficiencia hepática grave concomitante (Child-Pugh C) a menos que el beneficio potencial supere el riesgo (ver sección 4.2). **≥18 años de edad con SEGA** y con insuficiencia hepática grave concomitante (Child-Pugh C) (ver sección 4.2). **<18 años de edad con SEGA** y con insuficiencia hepática concomitante (Child-Pugh A, B y C) (ver sección 4.2). **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, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **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 _{max} de Everolimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
Inhibidores potentes de CYP3A4/PgP		
Ketoconazol	AUC ↑15,3 veces (intervalo 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 veces (intervalo 2,6-7,0)	No se recomienda el tratamiento concomitante de Votubia y de inhibidores potentes.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiados. Se espera un aumento importante en la concentración de everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodona		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibidores moderados de CYP3A4/PgP		
Eritromicina	AUC ↑4,4 veces (intervalo 2,0-12,6) C _{max} ↑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. <i>Para pacientes con angiomiolipoma renal asociado con TSC:</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 (ver también Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco en la sección 4.2).
Imatinib	AUC ↑ 3,7 veces C _{max} ↑ 2,2 veces	
Verapamilo	AUC ↑3,5 veces (intervalo 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 veces (intervalo 1,3-3,8)	
Ciclosporina oral	AUC ↑2,7 veces (intervalo 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 veces (intervalo 1,3-2,6)	<i>Para pacientes con SEGA asociado con TSC:</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 secciones 4.2 y 4.4). Las concentraciones valle de everolimus deberán evaluarse aproximadamente 2 semanas después de la adición de un inhibidor moderado de CYP3A4 o PgP. Si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor moderado la dosis de Votubia deberá retornar a la dosis utilizada antes del inicio del inhibidor moderado de CYP3A4 o PgP y la concentración valle de everolimus deberá reevaluarse aproximadamente 2 semanas después (ver secciones 4.2 y 4.4)
Fluconazol		
Diltiazem		
Dronedrona		
Amprenavir, fosamprenavir	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición.	
Zumo de pomelo u otros alimentos que afecten a CYP3A4/ PgP	No estudiados. Se espera un aumento en la exposición (el efecto varía ampliamente)	Deberá evitarse la combinación.

Principio activo por interacción	Interacción – Cambio en la AUC/ C _{max} de Everolimus Proporción de media geométrica (intervalo observado)	Recomendaciones sobre la administración conjunta
Inductores potentes de CYP3A4/PgP		
Rifampicina	AUC ↓63% (intervalo 0-80%) C _{max} ↓58% (intervalo 10-70%)	Evitar el uso conjunto de inductores potentes de CYP3A4. <i>Para pacientes con angiomiolipoma renal asociado con TSC:</i> 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 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, la dosis de Votubia debe volver a la dosis utilizada antes de iniciar la administración conjunta (ver también Monitorización terapéutica de las concentraciones del fármaco en la sección 4.2).
Corticosteroides (p.ej. dexametasona, prednisona, prednisolona)	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Agentes antiépilépticos (p.ej. carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	
Efavirenz, nevirapina	No estudiados. Se espera una disminución en la exposición.	<i>Para pacientes con SEGA asociado con TSC:</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. Si se interrumpe el tratamiento con el inductor potente la dosis de Votubia debe volver a la dosis utilizada antes del inicio del inductor potente de CYP3A4 y las concentraciones valle de everolimus deben evaluarse aproximadamente 2 semanas más tarde (ver secciones 4.2 y 4.4)
Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	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 CYP3A4, con everolimus supuso un aumento del 25% en la C_{max} de midazolam y un aumento del 30% en la AUC_(0-24h) 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).

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, rubéola, polio oral, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), fiebre amarilla, varicela y la vacuna antitifoidea TY21a.

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. 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. Por tanto, las mujeres que toman everolimus no deberán dar lactancia materna. **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). En base a resultados preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con everolimus.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No se han realizado estudios de los efectos 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** Dos ensayos fase III pivotaes, controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados, y un ensayo fase II contribuyeron al perfil de seguridad de Votubia. 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 TSC 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. No se observó diferencia entre los dos brazos respecto a la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a RAs (2,5% con everolimus frente a 2,6% con placebo). 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 TSC 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. Ningún paciente interrumpió el fármaco en estudio debido a RAs. CRAD001C2485: Este fue un ensayo fase II, de un único brazo, abierto, prospectivo de everolimus en pacientes con SEGA (n=28). En el último punto de corte, 16 de los 28 pacientes con SEGA habían sido expuestos al tratamiento con everolimus durante ≥45 meses. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥1/10 y que el investigador sospecha que están relacionadas con el tratamiento) a partir de los datos de seguridad agrupados son (en orden decreciente): estomatitis, infecciones del tracto respiratorio superior e hipercolesterolemia. Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes (incidencia ≥1%) fueron estomatitis, neutropenia, amenorrea y gastroenteritis vírica. Los grados corresponden a la Versión 3.0 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 TSC (incluyendo la fase de extensión doble ciego y abierta, en caso aplicable). Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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 TSC

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	Sinusitis, otitis media, nasofaringitis, infección del tracto urinario, faringitis, celulitis, neumonía, gastroenteritis vírica, faringitis estreptocócica
Poco frecuentes	Herpes zóster, bronquitis vírica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipercolesterolemia
Frecuentes	Disminución del apetito, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Insomnio, agresividad
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, disgeusia
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos, epistaxis
Poco frecuentes	Neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Estomatitis ^a
Frecuentes	Diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, dolor bucal, flatulencia, estreñimiento, gastritis, gingivitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Acné, erupción ^b , dermatitis acneiforme, sequedad de la piel, prurito, alopecia
Poco frecuentes	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Rhabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Proteinuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Amenorrea, menstruación irregular, retraso en la menstruación, menorragia, hemorragia vaginal, quiste ovárico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, pirexia, irritabilidad
Exploraciones complementarias	
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 foliculoestimulante en la sangre

^a Incluye (muy frecuentes) estomatitis, úlceras en la boca, (frecuentes) estomatitis aftosa y (poco frecuentes) dolor gingival, glositis, úlceras en los labios.

^b Incluye (frecuentes) erupción y (poco frecuentes) eritema, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción generalizada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas En ensayos clínicos, everolimus se ha asociado con casos graves de reactivación de hepatitis B, incluyendo casos con desenlace fatal. La reactivación de infección es una reacción esperada durante periodos de

inmunosupresión. En ensayos clínicos y en informes espontáneos postautorización, se ha asociado everolimus con acontecimientos de insuficiencia renal (incluyendo casos con desenlace fatal), 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 TSC. Se observaron otras reacciones adversas relevantes en los ensayos clínicos en oncología y en notificaciones espontáneas post-autorización, que fueron insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, alteración en la cicatrización de heridas e hiperglucemia. **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 de fase III la frecuencia, tipo y gravedad 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, especialmente en niños menores de 3 años. **Personas de edad avanzada** En la agrupación de datos de seguridad oncológicos, el 37% de los pacientes tratados con everolimus tenían ≥ 65 años. El número de pacientes con una reacción adversa que supuso interrupción del tratamiento con everolimus fue superior en pacientes con edad ≥ 65 años (23% frente a 14%). Las reacciones adversas más frecuentes que supusieron una interrupción del tratamiento fueron neumonitis, 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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es> **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/m²/día. No se han notificado signos de toxicidad aguda en estos casos. **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 Período 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** Blister de Aluminio/poliámid-aluminio/PVC que contiene 10 comprimidos. Votubia 2,5 mg comprimidos: Envases que contienen 10, 30 o 100 comprimidos. Votubia 5 mg comprimidos: Envases que contienen 30 o 100 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, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/11/710/001-005 **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: 06 de Septiembre de 2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre 2013. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. (*) Esta indicación se halla pendiente de la resolución definitiva de precio y condiciones de financiación. Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVP IVA notificado Votubia 2,5 mg: 1.375,59€, PVP IVA notificado Votubia 5 mg: 2.693,04€.

ETDM

Everolimus Therapeutic Drug Monitoring

1312026806

