

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOTUBIA 3 mg dağılabilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus 3 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 2,94 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılabilir tablet

Beyaz ila hafif sarımsı renkte, yuvarlak, kenarları eğimli, çentiksiz, yassı tabletlerin bir tarafına "D3" diğer tarafına "NVR" harfleri kazanmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tuberoz skleroz kompleks (TSC) ile ilişkili refrakter nöbetler

VOTUBIA, sekonder jeneralizasyonun eşlik ettiği veya etmediği refrakter parsiyel başlangıçlı nöbetleri tuberoz skleroz kompleks ile ilişkili olan 2 yaş ve üzeri hastalarda ek tedavi olarak endikedir.

Tuberoz skleroz kompleks (TSC) ile ilişkili subependimal dev hücreli astrositom (SEGA)

Cerrahi tedaviye uygun olmayan ancak tedavi ihtiyacı olan TSC ilintili subependimal dev hücreli astrositom (SEGA) hastalarının tedavisinde endikedir.

Kanıtlar SEGA hacmindeki değişiklik analizine dayanmaktadır. Hastalığa bağlı semptomlarda düzelme gibi daha ileri bir klinik yarar kanıtlanmamıştır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VOTUBIA ile tedavi, TSC'li hastaları tedavi etme konusunda ve terapötik ilaç izlemi konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Optimal terapötik etkinin elde edilmesi için dikkatli titrasyon gerekli olabilir. Tolere edilen ve etkili dozlar hastalar arasında değişkenlik gösterir. Eşzamanlı antiepileptik tedavi, everolimusun metabolizmasını etkileyebilir ve bu değişkenliğe katkısı olabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doz bireysel olarak Vücut Yüzey Alanı (VYA – m²)'na göre, Dubois formülü kullanılarak (ağırlık (W) kilogram ve uzunluk (H) santimetre ile) hesaplanır.

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

TSC ilişkili SEGA'da başlangıç dozu ve hedef çukur konsantrasyonları

VOTUBIA'nın SEGA'lı hastalarda önerilen günlük başlama dozu, 4,5 mg/m²'dir. Farmakokinetik simülasyonları temelinde 1 ile 3 yaş arasındaki hastalar için 7 mg/m²'lik daha

yüksek bir başlangıç dozu önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu dozu elde etmek için VOTUBIA dağılıbilir tabletin farklı dozları birlikte kullanılabilir.

SEGA'lı pediyatrik hastalara yönelik doz önerileri, 1 ile 3 yaş aralığındaki hastalar ve karaciğer bozukluğu olan hastalar hariç erişkin SEGA popülasyonlarına yönelik öneriler ile uyumludur (bkz. "Hepatik bozukluk" ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Refrakter nöbetli TSC'de başlangıç dozu ve hedef çukur konsantrasyonları

Nöbetleri olan hastaların tedavisinde VOTUBIA için önerilen başlangıç dozu Tablo 1'de gösterilmektedir. Arzu edilen dozu elde etmek için VOTUBIA dağılıbilir tabletlerin farklı yitilikleri kombine edilebilir.

Tablo 1 TSC ve refrakter nöbetleri olan hastalarda VOTUBIA başlangıç dozu

Yaş	CYP3A4/PgP indükleyicisinin eşzamanlı uygulaması olmadan başlangıç dozu	CYP3A4/PgP indükleyicisinin eşzamanlı uygulaması ile başlangıç dozu
<6 yaş	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥6 yaş	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Nöbetleri olan pediyatrik hastalara yönelik doz önerileri, 2 yaş ila 6 yaş aralığında olanlar ve karaciğer bozukluğu olan hastalar hariç erişkin popülasyona yönelik doz önerileri ile uyumludur (bkz. aşağıda "Karaciğer bozukluğu" ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Doz monitorizasyonu

Everolimus tam kan çukur konsantrasyonları, tedaviye başlandıktan en az 1 hafta sonra değerlendirilmelidir. Doz, 5 ila 15 ng/ml çukur konsantrasyonları elde edilecek biçimde titre edilmelidir. Tolerabiliteye bağlı olmak üzere, optimal etkililik elde etmek için hedef aralık dahilinde daha yüksek bir çukur konsantrasyona ulaşma amacıyla doz yükseltilebilir.

Titrasyon

Bireyselleştirilmiş doz, optimal klinik yanıt için hedef çukur konsantrasyon elde etmek üzere dozu 1 ila 4 mg'lık artışlar ile yükselterek titre edilmelidir. Doz titrasyonu planlanırken etkililik, güvenlik, eşzamanlı tedavi ve mevcut çukur konsantrasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Bireyselleştirilmiş doz titrasyonu basit bir orana dayandırılabilir:

$$\text{Yeni everolimus dozu} = \text{mevcut doz} \times (\text{hedef konsantrasyon} / \text{mevcut konsantrasyon})$$

Örneğin, bir hastanın VYA'ya dayalı mevcut dozu, 4 ng/ml kararlı durum konsantrasyonu ile 4 mg'dır. 5 ng/ml alt C_{min} sınırının üzerinde, örneğin 8 ng/ml'lik bir hedef konsantrasyona ulaşmak için yeni everolimus dozu 8 mg olmalıdır (mevcut günlük dozda 4 mg artış).

Uzun süreli monitorizasyon

SEGA'lı TSC hastalarında, SEGA hacmi VOTUBIA tedavisi başlatıldıktan yaklaşık 3 ay sonra değerlendirilmeli ve bunu takiben SEGA hacmindeki değişiklikler, tekabül eden çukur konsantrasyonlar ve tolerabilite dikkate alınarak doz düzenlemeleri yapılmalıdır.

SEGA'lı TSC hastalarında ve TSC ve refrakter nöbetleri olan hastalarda stabil doza ulaşıldıktan sonra tedavi süresince vücut yüzey alanında değişiklik olan hastalarda her 3 ila 6 ayda bir, vücut yüzey alanı stabil olan hastalarda ise her 6 ila 12 ayda bir çukur konsantrasyonlar takip edilmelidir.

Tedavi klinik fayda gözleendiği sürece veya kabul edilemez toksisite meydana gelene kadar sürdürülmelidir.

Bir doz atlandığı takdirde hasta ek bir doz almamalı, fakat reçete edilen bir sonraki dozu her zamanki şekilde almalıdır.

Doz ayarlamaları:

Advers reaksiyonlar: Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görülmesi durumunda VOTUBIA dozu azaltılması ve/veya VOTUBIA tedavisine geçici olarak ara verilmesi gerekebilir. Derece 1 advers reaksiyonlar için genellikle doz ayarlaması gerekli değildir. Eğer doz azaltılması gerekiyse, daha önce uygulanan dozdan yaklaşık %50 daha düşük doz önerilir. En düşük doz gücünün altında doz gereksinimlerinde gün aşırı uygulama düşünülebilir.

VOTUBIA tedavisi sırasında, yan etkilerin yönetimi amacıyla doz düşürülmesi, tedaviye ara verilmesi veya durdurulması ile ilgili öneriler Tablo 2’de belirtilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tablo 2 Yan etkilerin yönetimi konusunda doz değişikliği önerileri

Advers etki	Şiddeti ¹	VOTUBIA Doz ayarlama
Bulaşıcı olmayan pnömoni	Derece 2	Semptomlar Derece 1 ve/veya altına düşene kadar tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır. Eğer 4 hafta içinde iyileşme görülmezse tedavi sonlandırılır.
	Derece 3	VOTUBIA tedavisi semptomlar Derece 1 ve/veya altına düşene kadar durdurulur. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer toksisite tekrar Derece 3 olursa, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	VOTUBIA tedavisi sonlandırılır.
Stomatit	Derece 2	Derece 1 ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine aynı dozda yeniden başlanabilir. Eğer Derece 2’de stomatit tekrar görülürse, Derece 1 ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece 1 ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.
	Derece 4	VOTUBIA tedavisi sonlandırılır.

Diğer hematolojik olmayan toksisiteler (metabolik olaylar hariç)	Derece 2	Toksosite tolere edilebilirse doz ayarlamasına gerek yoktur. Eğer toksosite tolere edilemeyecek seviyeye gelirse, Derece 1 ve/veya altına iyileşme olana kadar tedavi geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. Eğer Derece 2 toksosite tekrar ederse, Derece 1 ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek VOTUBIA tedavisi kesilir. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece 1 ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer toksosite tekrar Derece 3 seviyesinde görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	VOTUBIA tedavisi sonlandırılır.
Metabolik olaylar (ör. Hiperglisemi, dislipidemi)	Derece 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
	Derece 3	Tedavi geçici olarak durdurulur. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.
	Derece 4	VOTUBIA tedavisi sonlandırılır.
Trombositopeni	Derece 2 (<75, ≥50x10 ⁹ /l)	Derece 1 (≥75x10 ⁹ /l) ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine aynı dozda tekrar başlanır.
	Derece 3 & 4 (<50x10 ⁹ /l)	Derece 1 (≥75x10 ⁹ /l) ve altına düşene kadar iyileşme olana dek VOTUBIA tedavisi kesilir. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.
Nötropeni	Derece 2 (≥1x10 ⁹ /l)	Doz ayarlaması gerekli değildir.
	Derece 3 (<1, ≥0,5x10 ⁹ /l)	Derece 2 (≥1x10 ⁹ /l) ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine aynı dozda tekrar başlanır.
	Derece 4 (<0,5x10 ⁹ /l)	Derece 2 (≥1x10 ⁹ /l) ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana dek VOTUBIA tedavisi kesilir. Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.
Febril nötropeni	Derece 3	Derece 2 (≥1,25x10 ⁹ /l) ve/veya altına düşene kadar iyileşme olana ve ateşin geçmesine dek VOTUBIA tedavisi kesilir Daha önce uygulanan günlük dozdan yaklaşık %50 daha düşük bir dozla VOTUBIA tedavisine tekrar başlanır.

	Derece 4	VOTUBIA tedavisi sonlandırılır.
¹ Derecelendirme Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar İçin Genel Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v 3.0'a göre yapılmıştır.		

Terapötik ilaç izlemi:

Everolimus kan konsantrasyonlarına ilişkin terapötik ilaç izleminin valide edilmiş bir yöntem kullanılarak yapılması gereklidir. Başlangıç konsantrasyonları ilk dozdan sonra, dozda ve farmasötik formda yapılan herhangi bir değişiklikten sonra, CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanmasına başlandıktan veya bu uygulamada bir değişiklik yapıldıktan sonra (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) veya karaciğer durumundaki (Child-Pugh) herhangi bir değişimden en az 1 hafta sonra (bkz. aşağıda “Karaciğer bozukluğu” ve Bölüm 5.2 Farmakolojik özellikler) değerlendirilmelidir. İndüklenen enzimlerin doğal bozunma sürelerinin dikkate alınması gerektiği için, çukur konsantrasyonları CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanımına başlandıktan ya da kullanımda herhangi bir değişiklik yapıldıktan 2 - 4 hafta sonra izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Tedavi sırasında terapötik ilaç izlemi için mümkün olduğu kadar aynı test ve laboratuvar kullanılmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

VOTUBIA, ya sürekli olarak açlık durumunda ya da sürekli olarak yemeklerle birlikte oral yoldan günde bir kere ve her gün aynı saatte uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Uygulama şekli:

VOTUBIA sadece süspansiyon olarak alınmalıdır ve bütün olarak yutulmamalı, çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir. Süspansiyon, bir oral enjektör içinde ya da küçük bir su bardağının içinde hazırlanabilir. Bütün dozu uygulamaya özen gösterilmelidir.

Süspansiyon hazırlandıktan hemen sonra uygulanır. Eğer hazırlandıktan sonra 60 dakika içinde uygulanmazsa süspansiyon atılmalıdır. Süspansiyon sadece su ile hazırlanmalıdır.

İlacı hazırlama ile ilgili detaylı bilgi için Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler'e bakınız.

Farmasötik formlar arasında geçiş:

VOTUBIA, tablet ve dağılıbilir tablet olmak üzere iki farmasötik form şeklinde sunulmaktadır. VOTUBIA tabletler ve VOTUBIA dağılıbilir tabletler birbirinin yerine **kullanılamaz**. İstenen dozu elde etmek için bu iki farmasötik form kombine edilmemelidir. İki farmasötik formdan sadece biri kullanılmalıdır.

Farmasötik formlar arasında geçiş yapılırken doz, yeni farmasötik formun en yakın miligram dozuna ayarlanmalıdır ve everolimus çukur konsantrasyonu en az 1 hafta sonra değerlendirilmelidir (bkz. yukarıda “Terapötik ilaç izlemi”).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

VOTUBIA, 18 yaşın altındaki karaciğer bozukluğu ve SEGA'sı ya da refrakter nöbetleri olan hastalarda önerilmemektedir.

18 yaş ve üstü hastalarda;

- Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıf A); önerilen doz VYA'ya göre hesaplanan dozun % 75'idir (en yakın doza yuvarlanır).
- Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıf A); önerilen doz VYA'ya göre hesaplanan dozun % 50'sidir (en yakın doza yuvarlanır).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda sadece potansiyel faydanın riskten fazla olduğu durumlarda önerilmektedir. Bu durumlarda VYA'ya göre hesaplanan dozun %25'i aşılmamalıdır.

Everolimus tam kan çukur konsantrasyonları karaciğer durumunda (Child-Pugh) herhangi bir değişiklik olduktan en az 1 hafta sonra değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

VOTUBIA'nın güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetik profili 1 yaşın altındaki SEGA görülen TSC'li çocuk hastalarda araştırılmamıştır. Bu konuda mevcut veri yoktur (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

VOTUBIA'nın güvenliliği, etkililiği ve farmakokinetik profili 2 yaşın altındaki TSC ve refrakter nöbetleri olan hastalarda belirlenmemiştir. Bu konuda mevcut veri yoktur (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Klinik çalışma sonuçları büyüme ve pubertal gelişim üzerine VOTUBIA'nın bir etkisi olduğunu göstermemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

4.3 Kontrendikasyonlar

VOTUBIA, etkin madde (everolimus), diğer rapamisin türevleri ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bulaşıcı olmayan pnömoni

Bulaşıcı olmayan pnömoni, VOTUBIA da dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Bulaşıcı olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil), ilerlemiş renal hücreli karsinom (RHK) tablosunda everolimus kullanan hastalar arasında çok yaygın sıklıkla tarif edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bazı vakalar şiddetli olup, nadir durumlarda ölümcül bir sonuç gözlenmiştir. Hipoksi, plevral efüzyon, öksürük ya da dispne gibi spesifik olmayan akciğer belirti ya da semptomları olan ya da uygun tetkiklerle bulaşıcı, neoplastik ya da diğer tıbbi olmayan nedenlerin olasılık dışı bırakıldığı hastalarda bulaşıcı olmayan pnömoni tanısı düşünülmelidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoninin ayırt edici tanısında pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar olasılık dışı bırakılmalıdır (bkz. aşağıda Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri "enfeksiyonlar"). Hastalara yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmeleri söylenmelidir.

Bulaşıcı olmayan pnömoniye işaret eden radyolojik değişikliklerin geliştiği ve birkaç semptomun gözleendiği ya da herhangi bir semptomun gözlenmediği hastalar doz ayarlaması yapmadan VOTUBIA tedavisine devam edebilirler. Eğer semptomlar orta şiddetteyse, semptomlarda iyileşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Daha önce uygulanan dozdan yaklaşık %50 daha düşük günlük dozda olmak üzere VOTUBIA tedavisine yeniden başlanabilir.

Bulaşıcı olmayan pnömoni semptomlarının ciddi olduğu durumlarda VOTUBIA tedavisi durdurulmalıdır, klinik semptomlar düzeline kadar kortikosteroid kullanımı düşünülebilir. Klinik duruma bağlı olarak daha önce uygulanan dozdan yaklaşık %50 daha düşük günlük dozda olmak üzere VOTUBIA tedavisine yeniden başlanabilir.

Enfeksiyöz olmayan pnömoninin tedavisi için kortikosteroidlere gereksinim duyan hastalarda pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) için profilaksi düşünülebilir.

Enfeksiyonlar

VOTUBIA'un immünoşüpresif özellikleri olduğundan, hastaları bakteriyel, fungal, viral veya protozoal enfeksiyona (fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil) daha yatkın hale getirebilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). VOTUBIA tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar (aspergillozis ya da kandidiyazis veya pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP)) ve Hepatit B virüsünün reaktivasyonu da dahil olan viral enfeksiyonlar gibi lokalize ve sistemik enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonların bazıları şiddetlidir (örn. sepsis (septik şok da dahil), solunum veya karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır) ve yetişkin ve pediyatrik hastalarda nadiren ölüme yol açabilmektedir.

Hekimler ve hastalar, artan enfeksiyon riski karşısında dikkatli olmalıdır. Önceden var olan enfeksiyonlar, VOTUBIA ile tedaviye başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve tam olarak iyileşmelidir. VOTUBIA kullanılırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat edilmelidir. Bir enfeksiyon tanısı konulursa derhal uygun tedaviye hızlı bir şekilde başlanmalı ve VOTUBIA ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

İnvaziv sistemik mantar enfeksiyonu teşhis edildiği takdirde VOTUBIA tedavisi derhal ve kalıcı olarak kesilmeli ve hasta uygun antifungal tedavi ile tedavi edilmelidir.

Everolimus kullanmış olan hastalarda bazıları ölümle sonuçlanan pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) olguları bildirilmiştir. PJP/PCP, kortikosteroidlerin ve bağışıklık sistemini baskılayıcı diğer ajanların eşzamanlı kullanımı ile ilişkili olabilir. Kortikosteroidlerin ve bağışıklık sistemini baskılayıcı diğer ajanların eşzamanlı kullanımı gerekli olduğunda PJP/PCP için profilaksi göz önünde bulundurulmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Everolimus kullanımında, anafilaksi, dispne, yüzde ve boyunda ani kızarıklık, göğüs ağrısı veya anjiyoödem (örn. solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın hava yollarının veya dilin şişmesi) içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan semptomlarla kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Eşzamanlı ADE inhibitörü (örn. ramipril) tedavisi alan hastalar anjiyoödem açısından daha yüksek risk altında olabilirler (örn. solunum bozukluğunun eşlik ettiği veya etmediği, solunum yollarında veya dilde şişme) (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Stomatit

VOTUBIA ile tedavi edilen hastalarda ağız ülserleri ve oral mukozit de dahil olmak üzere stomatit, en sık bildirilen advers reaksiyondur (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Stomatit çoğunlukla tedavinin ilk 8 haftasında oluşur. Afinitor (everolimus) artı eksemestan ile tedavi edilen postmenopozal meme kanseri hastalarında yapılan tek kollu bir çalışma, ilk 8 hafta tedavisi sırasında gargara halinde verilen alkolsüz kortikosteroid oral solüsyonunun stomatit insidansını ve ciddiyetini azaltabileceğini göstermektedir. (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Bu nedenle, stomatit tedavisi, gargara olarak alkolsüz kortikosteroid oral solüsyonu gibi profilaktik (yetişkinlerde) ve/veya topikal tedavilerin terapötik kullanımını içerebilir. Bununla birlikte, durumu şiddetlendirdiği için alkol, hidrojen peroksit, iyot ve kekik türevleri içeren ürünlerden kaçınılmalıdır. Özellikle steroid bazlı ilaçlarla tedavi edilen hastalarda mantar enfeksiyonunun izlenmesi ve tedavisi önerilmektedir. Fungal enfeksiyon tanısı konulmadıkça antifungal ajanlardan kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hemoraji

Onkolojide everolimus ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümle sonuçlanan ciddi hemoraji vakaları bildirilmiştir. TSC’de herhangi bir ciddi renal hemoraji vakası bildirilmemiştir.

VOTUBIA kullanmakta olan hastalarda, başta trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ya da hemoraji riskini artırabilen etkin maddeler ile eşzamanlı tedavi sırasında ve ayrıca kanama bozuklukları öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Sağlık profesyonelleri ve hastalar, özellikle de hemoraji için risk faktörleri bir arada bulunuyorsa, tedavi periyodu boyunca kanama işaret ve semptomlarına karşı dikkatli olmalıdır.

Böbrek yetmezliği olayları

VOTUBIA ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümcül bir sonuca sahip böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği dahil) vakaları gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyecek ek risk faktörleri olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler; ayrıca bkz. Laboratuvar testleri ve takip).

Laboratuvar testleri ve takip

Böbrek fonksiyonu

Klinik çalışmalarda, serum kreatinin düzeyinde genellikle hafif şiddette yükselme ve proteinüri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). VOTUBIA tedavisi başlatılmadan önce ya da başlatıldıktan sonra düzenli olarak, kan üre azotu (BUN), idrarda protein ya da serum kreatinin düzeyi ölçümleri de dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunun takibi önerilmektedir.

Kan glukozu

Klinik çalışmalarda hiperglisemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). VOTUBIA tedavisi başlatılmadan önce ya da başlatıldıktan sonra düzenli olarak açlık serum glukoz düzeyinin takip edilmesi önerilmektedir. VOTUBIA, hiperglisemiye sebep olabilecek başka ilaçlarla beraber kullanıldığında özellikle takip edilmelidir. VOTUBIA tedavisi başlatılmadan önce optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır.

Kan lipidleri

VOTUBIA alan hastalarda dislipidemi (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi içeren) bildirilmiştir. VOTUBIA ile tedaviye başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak kan kolesterolü ve trigliseridlerinin takibi ve uygun ilaçlarla tedavi önerilir.

Hematolojik parametreler

VOTUBIA kullanan hastalarda hemoglobin, lenfosit, nötrofil ve trombosit düzeylerinde azalma bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). VOTUBIA tedavisi başlatılmadan önce ya da başlatıldıktan sonra düzenli olarak tam kan sayımı takibi önerilmektedir.

Etkileşimler

CYP3A4 ve/veya çoklu ilaç dışı akış pompası P-glikoprotein (PgP) inhibitörleri ve indükleyicilerinin eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. **Orta derecede kuvvetli** CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörü veya indükleyicisinin eşzamanlı uygulanmasından kaçınılamazsa, VOTUBIA dozunda ayarlama gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi, everolimusun plazma konsantrasyonlarında önemli artışa neden olur (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu durumda doz önerilerinde bulunabilmek için henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle VOTUBIA ile **kuvvetli** CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

VOTUBIA, ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, dar bir terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları ile kombinasyon halinde alınırken dikkatli olunmalıdır. Eğer VOTUBIA dar bir terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları (örneğin, pimoziid, terfenadin, astemizol, sisaprid, kinidin, ergot alkaloid türevleri veya karbamazepin) ile birlikte alınıyorsa, hasta, oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilen istenmeyen etkiler açısından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Karaciğer yetmezliği

Aşağıdaki hastalarda VOTUBIA'nın kullanılması önerilmez:

- ≥ 18 yaşında ve SEGA'lı veya refrakter nöbetli ve eşlik eden şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda potansiyel fayda risklerden fazla olmadığı sürece (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2 Farmakolojik özellikler).
- < 18 yaşında ve SEGA'lı veya refrakter nöbetli ve eşlik eden karaciğer bozukluğu (Child-Pugh A, B ve C) olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2 Farmakolojik özellikler).

Aşılar

VOTUBIA ile tedavi sırasında canlı aşı uygulanması veya canlı aşı uygulanmış kişilerle yakın temastan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Acil tedavi gerektirmeyen pediyatrik SEGA hastalarında tedaviye başlanmadan önce yerel tedavi kılavuzlarına göre bebeklik döneminde önerilen canlı virüs aşısı serileri tamamlanmalıdır.

Yara iyileşmesi komplikasyonları

Bozulmuş yara iyileşmesi, VOTUBIA dahil rapamisin türevlerinin bir sınıf etkisidir. Bu nedenle cerrahi öncesi ve sonrası dönemde VOTUBIA kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Yardımcı maddeler

Tabletler laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi gibi nadir görülen kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Everolimus CYP3A4'ün bir substratı ve çoklu ilaç atım pompası P-glikoprotein (PgP) orta düzeyde bir substratı ve inhibitörüdür. Everolimusun emilim ve takip eden eliminasyonu, CYP3A4 ve/veya PgP'yi etkileyen ürünlerden etkilenebilir. *In vitro*, everolimus CYP3A4'ün kompetitif bir inhibitörü ve aynı zamanda CYP2D6'nın karma bir inhibitörüdür.

Seçilmiş CYP3A4 ve PgP inhibitörleri ve indükleyicileri ile bilinen ve teorik etkileşimler aşağıda Tablo 3'te listelenmiştir.

Everolimus konsantrasyonlarını yükselten CYP3A4 ve PgP inhibitörleri

CYP3A4 ya da PgP inhibitörleri olan maddeler, everolimusun intestinal hücrelerden dışa akışını ya da metabolizmasını azaltarak kandaki everolimus konsantrasyonlarını yükseltebilirler.

Everolimus konsantrasyonlarını düşüren CYP3A4 ve PgP indükleyicileri

CYP3A4 or PgP indükleyicileri olan maddeler, everolimusun intestinal hücrelerden dışa akışını ya da metabolizmasını artırarak kandaki everolimus konsantrasyonlarını düşürebilirler.

Tablo 3 Diğer etkin maddelerin everolimus üzerindeki etkileri

Etkileşime göre etkin madde	Etkileşim –Everolimus EAA/C_{maks} değerinde değişiklik Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık)	Eşzamanlı uygulama ile ilgili öneriler
<i>Kuvvetli CYP3A4/PgP inhibitörleri</i>		
Ketokonazol	EAA ↑15,3 kat (aralık 11,2-22,5) C _{maks} ↑4,1 kat (aralık 2,6-7,0)	VOTUBIA ve kuvvetli inhibitörlerin eşzamanlı uygulanması önerilmez.
İtrakonazol, posakonazol, vorikonazol	İncelenmemiştir. Everolimus konsantrasyonunda büyük bir artış beklenir.	
Telitromisin, klaritromisin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakuinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
<i>Orta düzey CYP3A4/PgP inhibitörleri</i>		
Eritromisin	EAA ↑4,4 kat (aralık 2,0-12,6) C _{maks} ↑2,0 kat (aralık 0,9-3,5)	Orta düzey CYP3A4 inhibitörleri ya da PgP inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır dikkatli olunmalıdır. Eğer hastalar orta düzey bir
İmatinib	EAA ↑ 3,7 kat C _{maks} ↑ 2,2 kat	

Verapamil	EAA ↑3,5 kat (aralık 2,2-6,3) C _{maks} ↑2,3 kat (aralık1,3-3,8)	CYP3A4 ya da PgP inhibitörü ile eşzamanlı uygulama gerektiriyorsa, günlük doz yaklaşık %50 oranında azaltılır. Advers reaksiyonların kontrol edilmesi için dozda ek azaltma gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım önlemleri ve uyarıları). Orta düzey bir CYP3A4 ya da PgP inhibitörü eklendikten en az 1 hafta sonra everolimus çukur konsantrasyonları değerlendirilmelidir. Eğer orta kuvvetli inhibitör tedavisi kesiliyorsa, eşzamanlı uygulamaya başlanmadan önce kullanılan VOTUBIA dozuna geri dönülmeden önce en az 2 ila 3 günlük (en yaygın kullanılan orta kuvvetli inhibitörlerin ortalama eliminasyon süresi) bir arındırma süresi düşünülmelidir. Everolimus çukur konsantrasyonları en az 1 hafta sonra değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım önlemleri ve uyarıları).
Siklosporin oral	EAA ↑2,7 kat (aralık 1,5-4,7) C _{maks} ↑1,8 kat (aralık 1,3-2,6)	
Flukonazol	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir.	
Diltiazem		
Dronedaron	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir.	
Amprenavir, fosamprenavir	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir.	
Greylfurt suyu ya da CYP3A4/PgP'yi etkileyen diğer besinler	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir (etki, geniş ölçüde değişkenlik gösterir).	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.
<i>Kuvvetli ve orta düzey CYP3A4 indükleyicileri</i>		

Rifampisin	EAA ↓%63 (aralık %0-80) C _{maks} ↓%58 (aralık %10-70)	<p>Kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.</p> <p>Kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerini eşzamanlı kullanan SEGA hastalarında, kuvvetli indükleyiciler kullanmayan hastalar ile aynı maruziyeti sağlamak için VOTUBIA dozunun artırılması gerekebilir. Doz, 5 ila 15 ng/ml'lik çukur konsantrasyonlar elde edilecek şekilde aşağıda anlatıldığı gibi titre edilmelidir.</p> <p>Everolimus ile tedavinin başında eşzamanlı olarak güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. enzim indükleyici antiepileptikler karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin) almakta olan hastalar, 5 ila 15 ng/ml çukur konsantrasyonları elde etmek için daha yüksek bir başlangıç dozu gerektirir (bkz. Tablo 1).</p>
Deksametazon	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	Everolimus ile tedavinin başında eşzamanlı olarak güçlü indükleyiciler almayan hastalarda, bu eşzamanlı uygulama daha yüksek bir VOTUBIA dozu gerektirebilir. Eger konsantrasyonlar 5 ng/ml'nin altındaysa günlük doz, doz yükseltilmeden önce çukur konsantrasyona bakılarak ve tolerabilite değerlendirilerek, 1 ila 4 mg'lık artışlar ile yükseltilebilir.
Antiepileptikler (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	Başka bir eşzamanlı güçlü CYP3A4 indükleyicisinin eklenmesi ek doz ayarlaması gerektirmeyebilir. Ek indükleyiciye başlandıktan 2 hafta sonra everolimus çukur düzeyi değerlendirilir. Hedef çukur konsantrasyonu korumak için doz, 1 ila 4 mg'lık artışlarla ayarlanır.
Efavirenz, nevirapin	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	Birden fazla CYP3A4 güçlü indükleyicisinin kesilmesi ek doz ayarlaması gerektirmeyebilir. Güçlü indükleyicilerden biri kesildikten 2

		hafta sonra everolimus çukur düzeyi değerlendirilir. Eğer tüm kuvvetli indükleyici tedavileri kesiliyorsa, eşzamanlı uygulamaya başlanmadan önce kullanılan VOTUBIA dozuna, geri dönülmeden önce en az 3 ila 5 günlük (enzim indüksiyonu etkisinin anlamlı düzeyde tersine çevrilmesi için makul süre) bir arındırma süresi düşünülmelidir. İndüklenen enzimlerin doğal bozunma sürelerinin hesaba katılması gerektiğinden everolimus çukur konsantrasyonları 2 ila 4 hafta sonra değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım önlemleri ve uyarıları).
Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	İncelenmemiştir. Maruziyette büyük bir düşüş beklenir.	Everolimus ile tedavi sırasında Sarı kantaron içeren preparatlar kullanılmamalıdır.

Plazma konsantrasyonları everolimus tarafından değiştirilebilecek ajanlar

İn vitro sonuçlara dayalı olarak, 10 mg'lık günlük oral dozların alınmasından sonra elde edilen sistemik konsantrasyon PgP, CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonunu olasılık dışı bırakmaktadır. Diğer yandan bağırsakta CYP3A4 ve PgP inhibisyonu ekarte edilememektedir.

Sağlıklı gönüllülerdeki bir etkileşim çalışması, duyarlı bir CYP3A substrat probu olan midazolamın oral dozunun everolimus ile eşzamanlı uygulanmasının, midazolamın C_{maks} değerinde %25'lik bir artışa ve midazolamın $EAA_{(0-inf)}$ değerinde %30'luk bir yükselmeye yol açtığı göstermiştir. Bu etki olasılıkla intestinal CYP3A4'ün everolimus tarafından inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle everolimus, oral yolla eşzamanlı uygulanan CYP3A4 substratlarının biyoyararlanımını etkileyebilir. Bununla birlikte sistemik uygulanan CYP3A4 substratlarının maruziyeti üzerinde anlamlı bir etki beklenmez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

EXIST-3 çalışmasında (Çalışma CRAD001M2304) everolimus, antiepileptikler olan karbamazepin ve klobazamın ve klobazamın metaboliti N-desmetilklobazamın doz öncesi konsantrasyonlarını yaklaşık %10 yükseltmiştir. Bu antiepileptiklerin doz öncesi konsantrasyonlarındaki artış klinik olarak anlamlı olmayabilir fakat karbamazepin gibi dar terapötik indekse sahip antiepileptikler için doz ayarlamaları düşünülebilir. Everolimusun, CYP3A4'ün substratları olan antiepileptiklerin (klonazepam, diazepam, felbamat ve zonisamid) doz öncesi konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Eşzamanlı ADE inhibitörü (örn. ramipril) tedavisi alan hastalar anjiyoödem açısından daha yüksek risk altında olabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Eşzamanlı ketojenik diyet

Ketojenik bir diyetin etkisine mTOR inhibisyonu aracılık edebilir. Klinik veri yokluğunda, everolimus bir ketojenik ajan ile birlikte verildiğinde advers olaylar üzerinde aditif bir etki olasılığı ekarte edilememektedir.

Aşılar

Aşılar verilen immün yanıt etkilenebilir ve bu nedenle VOTUBIA ile yapılan tedavi sırasında aşılanmanın etkisi azalabilir. VOTUBIA ile yapılan tedavi sırasında canlı aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Canlı aşılar örnekler: burun içi grip, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, oral polio, BCG, sarı humma, su çiçeği ve TY21a tifo aşıları.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlar, everolimus kullanırken ve tedavinin sona ermesini takiben 8 haftaya kadar, yüksek etkililiğe sahip bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır (örn., oral, enjekte veya implante östrojen içermeyen hormonal doğum kontrol yöntemi, progesteron bazlı kontraseptifler, histerektomi, tübal ligasyon, tam kaçınma, bariyer yöntemleri, rahim içi araç [RIA] ve/veya kadının/erkeğin sterilizasyonu).

VOTUBIA kullanan erkek hastalar baba olma girişiminde bulunmaktan alıkonmamalıdır.

Gebelik dönemi

Everolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlarda yürütülen çalışmalar embriyotoksisite ve fetotoksisite dahil üreme toksisitesi etkilerini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Everolimus gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan gebe kalma potansiyeline sahip kadınlarda önerilmez.

Laktasyon dönemi

Everolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun ve/veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir. VOTUBIA kullanan kadınlar, bu nedenle bebeklerini tedavi süresince ve son dozdan sonraki 2 hafta süresince emzirmemelidir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Üreme yeteneği/Fertilite

Everolimusun kadın ve erkek hastalarda infertiliteye sebebiyet verme potansiyeli bilinmemektedir ancak kadın hastalarda adet düzensizlikleri, sekonder amenore ve ilişkili lüteinizan hormon (LH)/folikül stimulan hormon (FSH) dengesizliği gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Klinik olmayan bulgulara göre, VOTUBIA ile yapılan tedavi dişi ve erkek fertilitasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

VOTUBIA'nın araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde küçük veya orta derecede bir etkisi olabilir. Hastalara VOTUBIA ile tedavi sırasında yorgunluk yaşamaları halinde araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Çift kör ve açık etiketli tedavi periyotları içeren üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü pivot çalışma ve randomize olmayan açık etiketli, tek kollu bir faz II çalışma VOTUBIA'nın güvenlilik profiline katkı sağlamaktadır (n=612, <18 yaş 409 hasta dahil; medyan maruziyet süresi 36,8 ay [aralık 0,5 ila 83,2]).

- **EXIST-3 (CRAD001M2304):** 1 ila 3 antiepileptik almakta olan TSC'li ve refrakter parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda plasebo karşısında (n=119) düşük ve yüksek everolimus maruziyeti (3-7 ng/ml düşük çukur [LT] aralığı [n=117] ve 9-15 ng/ml yüksek çukur [HT] aralığı [n=130]) ile ek tedaviyi karşılaştıran randomize, çift kör, kontrollü, faz III çalışmadır. Çift kör periyodun medyan süresi 18 haftadır. VOTUBIA'ya kümülatif medyan maruziyet süresi (361 hasta en az bir everolimus dozu almıştır) 30,4 aydır (aralık 0,5 ila 48,8).
- **EXIST-2 (CRAD001M2302):** TSC artı renal anjiyomiyolipomu (n=113) veya sporadik lenfanjioleiomyomatozis (LAM) artı renal anjiyomiyolipomu (n=5) olan hastalarda plasebo (n=39) karşısında everolimusun (n=79) randomize, çift kör, kontrollü, faz III çalışmasıdır. Kör çalışma tedavisinin medyan süresi, VOTUBIA uygulanan hastalarda 48,1 hafta (aralık 2 ila 115) ve plasebo uygulanan hastalarda 45 haftadır (aralık 9 ila 115). VOTUBIA'ya kümülatif medyan maruziyet süresi (en az 1 everolimus dozu alan 112 hasta) 46,9 aydır (aralık 0,5 ila 63,9).
- **EXIST-1 (CRAD001M2301):** Yaş fark etmeksizin SEGA'sı olan TSC hastalarında plasebo (n=39) karşısında everolimusun (n=78) randomize, çift kör, kontrollü, faz III çalışmasıdır. Kör çalışma tedavisinin medyan süresi, VOTUBIA uygulanan hastalarda 52,2 hafta (aralık 24 ila 89) ve plasebo uygulanan hastalarda 46,6 haftadır (aralık 14 ila 88). VOTUBIA'ya kümülatif medyan maruziyet süresi (en az 1 everolimus dozu alan 111 hasta) 47,1 aydır (aralık 1,9 ila 58,3).
- **CRAD001C2485:** SEGA'lı hastalarda everolimusun prospektif, açık etiketli, tek kollu faz II çalışmasıdır SEGA (n=28). Medyan maruziyet süresi 67,8 aydır (aralık 4,7 ila 83,2).

Yukarıdaki çalışmalarda bildirilen tüm advers olayların incelenmesine ve tıbbi değerlendirmesine dayalı olarak VOTUBIA kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen advers olaylar (advers reaksiyonlar) aşağıda tarif edilmektedir.

Birleştirilmiş güvenlilik verilerinde en sık advers reaksiyonlar (insidans $\geq 1/10$) şunlardır (azalan sırayla): stomatit, yüksek ateş, nazofarenjit, diyare, üst solunum yolu enfeksiyonu, kusma, öksürük, döküntü, baş ağrısı, amenore, akne, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, düzensiz menstrüasyon, farenjit, iştah azalması, yorgunluk, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon.

En sık derece 3/4 advers reaksiyonlar (insidans $\geq 1\%$) pnömoni, stomatit, amenore, nötropeni, yüksek ateş, düzensiz menstrüasyon, hipofosfatem, diyare ve sellülit olmuştur. Derecelendirmeler CTCAE ver 3.0 ve 4.03'e göre yapılmıştır.

Aşağıda üç TSC çalışmasında (hem çift-kör hem de açık etiketli çalışmalar ve uzatma periyotları dahil) everolimus alan hastalardan birleştirilmiş verilere dayanan advers reaksiyon insidansını gösterilmektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre sıralanmıştır. Sıklık kategorileri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan sıklık sırasına göre sunulmuştur.

TSC klinik çalışmalarında plasebo koluna kıyasla everolimus kolunda daha yüksek oranda bildirilen advers ilaç reaksiyonları:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni^a, üriner sistem enfeksiyonu, sinüzit, farenjit

Yaygın: Otitis media, sellülit, streptokokal farenjit, viral gastroenterit, gingivitis

Yaygın olmayan: Herpes zoster, sepsis, viral bronşit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lenfopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: İştah azalması, hiperkolesterolemi

Yaygın: Hipertrigliseridemi, hiperlipidemi, hipofosfatemi, hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk, sinirlilik, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Lenfödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Epistaksis, pnömonit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit^b, diyare, kusma

Yaygın: Konstipasyon, bulantı, karın ağrısı, gaz, oral ağrı, gastrit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü^c, akne

Yaygın: Kuru cilt, akneiform dermatit, kaşıntı, alopesi

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Amenore^d, düzensiz menstrüasyon^d

Yaygın: Menoraji, yumurtalık kisti, vajinal kanama

Yaygın olmayan: Adet gecikmesi^d

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi, yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Kanda laktat dehidrogenaz artışı, kanda lüteinizan hormon artışı, kilo kaybı

Yaygın olmayan: Kanda folikül stimüle edici hormon artışı

^a*pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) dahil*

^b*Çok yaygın: stomatit, ağız ülserasyonu, aftöz ülser; yaygın: dil ülserasyonu, dudak ülserasyonu; yaygın olmayan: gingiva ağrısı ve glossiti içerir.*

^c*Çok yaygın: döküntü; yaygın: eritematöz döküntü, eritem; yaygın olmayan: genel döküntü, makülo-papüler döküntü ve maküler döküntüyü içerir.*

^d*Sıklık, birleştirilmiş verilerde 10-55 yaş aralığındaki tedavide olan kadınların sayısına dayanmaktadır.*

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda everolimus, ölümcül sonucu da içeren ciddi hepatit B reaktivasyonu vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonların reaktivasyonu, immünosupresyon periyotları sırasında beklenen bir olaydır.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda, everolimus böbrek yetmezliği olayları (ölümcül olanlar dahil), proteinüri ve serum kreatinin düzeyinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek fonksiyonunun takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klinik çalışmalarda, everolimus kanama olaylarıyla ilişkilendirilmiştir. Onkoloji için kullanımında, nadir durumlarda, ölümcül sonuçlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). TSC için kullanımında böbrek kanaması ile ilişkili ciddi bir vaka bildirilmemiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda everolimus, bazıları ölümlle sonuçlanan pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) olguları ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Onkoloji klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası spontan raporlara gözlenen ilgili ilave advers reaksiyonlar, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, derin ven trombozu, bozulmuş yara iyileşmesi ve hiperglisemidir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda, ADE inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımının olduğu ve olmadığı durumlarda anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özel popülasyonlar

Pediyatrik hastalar

Pivot faz II çalışmadaki 28 SEGA hastasının 22'si 18 yaşın altındadır ve pivot faz III çalışmadaki 117 SEGA hastasının 101'i 18 yaşın altındadır. TSC'si ve refrakter nöbetleri olan hastalardaki pivot faz II çalışmadaki 366 hastanın 299'u 18 yaşın altındadır. Çocuklarda ve adolesanlarda gözlenen advers reaksiyonların genel tipi, sıklığı ve şiddeti, özellikle 6 yaşın altındaki çocuklarda daha yüksek sıklıkla ve ciddiyette bildirilen enfeksiyonlar haricinde genellikle erişkinlerde gözlenenler ile uyumlu olmuştur. 6 yaş altındaki 137 hastanın 49'u (%36), 6 -18 yaş arasındaki 272 hastanın 53'ü (%19) ve 18 yaş üstü 203 hastanın 27'si (%13) ile karşılaştırıldığında derece 3/4 enfeksiyona sahiptir. Everolimus alan 18 yaşın altındaki 409 hastadan enfeksiyona bağlı 2 ölümcül vaka bildirilmiştir.

Geriatrik hastalar

Birleştirilmiş güvenilirlik veri tabanında VOTUBIA ile tedavi edilen hastaların %37'sinin ≥ 65 yaşında olduğu saptanmıştır. VOTUBIA tedavisinin bırakılmasına yol açan bir advers olayın görüldüğü onkoloji hastası sayısı, ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%20'ye karşı %13). Tedavinin bırakılmasına neden olan en yaygın advers reaksiyonlar pnömoni (interstisyel akciğer hastalığını da kapsayan), yorgunluk, dispne ve stomatit olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili olarak bildirilen veriler son derece sınırlıdır. 70 mg'a kadar tekli dozların kabul edilebilir bir akut tolere edilebilirlik ortaya koyduğu gösterilmiştir.

Şüpheli doz aşımı durumlarında everolimusun kan düzeylerinin ölçülmesi esastır. Tüm doz aşımı vakalarında genel destekleyici önlemler başlatılmalıdır. Everolimusun diyaliz ile önemli ölçüde uzaklaştırılmadığı kabul edilmektedir (6 saatlik hemodiyaliz ile %10'dan azı uzaklaştırılmıştır).

Pediyatrik popülasyon

Sınırlı sayıda pediyatrik hastaya 10 mg/m²/gün dozunun üzerindeki dozlar uygulanmıştır. Bu olgularda herhangi bir akut toksisite belirtisi bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE10

Etki mekanizması

Everolimus, seçici bir mTOR (rapamisin memeli hedefi) inhibitörüdür. mTOR, aktivitesi insanlarda görülen çok sayıda kanserde arttığı bilinen önemli bir serin treonin kinazdır. Everolimus, intraselüler protein FKBP-12'ye bağlanıp, mTOR kompleksi-1 (mTORC1) aktivitesini inhibe eden bir kompleks oluşturur. mTORC1 sinyal yolağının inhibisyonu, S6 ribozomal protein kinazın (S6K1) ve hücre döngüsü, anjiyogenez ve glikolize dahil olan proteinleri düzenleyen ökaryotik uzatma faktörü 4E bağlayıcı proteinin (4EBP-1) aktivitesini azaltarak proteinlerin translasyonunu ve sentezini engeller. Everolimus, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerini azaltır. Everolimus, tümör hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve kan damarı ile ilişkili düz kas hücrelerinin büyümesi ve proliferasyonunun potent bir inhibitörüdür ve solid tümörlerde *in vitro* ve *in vivo* glikolizi azalttığı gösterilmiştir.

mTORC1 sinyalinin iki başlıca düzenleyicisi onkogen supresörleri tuberin-skleroz kompleksleri 1 ve 2'dir (TSC1, TSC2). TSC1 veya TSC2 kaybı, bir ras GTPaz ailesi olan mTORC1 kompleksi ile etkileşime girerek aktive eden rheb-GTP düzeylerinde artışa yol açar. mTORC1 aktivasyonu S6K1'in aktivasyonu dahil aşağı akış kinaz sinyal kaskadına yol açar. Genetik bir bozukluk olan tuberoz skleroz kompleksi sendromunda TSC1 veya TSC2 geninde inaktif edici mutasyonlar vücutta hemartom oluşumuna yol açar. TSC'de epilepsi patojenezinde, beyin dokusunda, nöbetlere yol açabilecek patolojik değişikliklerin (kortikal yumrular gibi) yanında mTOR yolağının da yer aldığı düşünülmektedir. mTOR, protein sentezini ve nöronal eksitabilite ve epileptogenezini etkileyebilecek çoklu downstream hücrel fonksiyonları regüle eder. mTOR'un aşırı aktivasyonu nöronal displaziye, aberan aksonogenez ve dendrit formasyonuna, artan eksitatuvar sinaptik akımlara, azalan miyelinasyona ve nöronal gelişim ve fonksiyonda anormalliklere neden olan kortikal laminal yapıda bozulmaya yol açar. Beyinde mTOR disregülasyonunun modelleri ile yürütülen klinik öncesi çalışmalar, everolimus gibi mTOR inhibitörleri ile tedavinin sağkalımı uzatabileceği, nöbetleri baskılayabileceği, yeni başlangıçlı nöbetleri önleyebileceği ve erken ölümü önleyebileceğini göstermiştir. Özetle, everolimus, bu TSC modelinde yüksek derecede aktif olup görünüşe göre faydası, mTORC1 inhibisyonunun etkilerine atfedilebilmektedir. Bununla birlikte, TSC ile ilişkili nöbetlerin azaltılmasındaki etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

TSC ve refrakter nöbetleri olan hastalarda Faz III çalışma

EXIST-3 (Çalışma CRAD001M2304), ek tedavi olarak plasebo karşısında VOTUBIA ile refrakter, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan TSC hastalarında gerçekleştirilmiş randomize, çift kör, çok merkezli, üç kollu, paralel gruplu bir faz III çalışmadır. Çalışmada parsiyel başlangıçlı nöbetler, geçmiş bir elektroensefalogramda (EEG) jeneralize başlangıcın gösterilmemiş olduğu, EEG ile doğrulanan tüm sensoriyel nöbetler veya motor nöbetler olarak tanımlanmıştır. Hastalar, çalışmaya dahil olmadan önce 1 ila 3 eşzamanlı ve stabil doz antiepileptik ile tedavi edilmiştir. Çalışma 3 fazdan oluşmuştur: 8 haftalık bir başlangıç gözlem fazı; 18 haftalık çift kör, plasebo kontrollü ana tedavi fazı (titrasyon ve idame dönemlerinden oluşmuştur), tüm hastaların VOTUBIA aldığı ≥ 48 haftalık bir uzatma fazı ve tüm hastaların VOTUBIA aldığı ≤ 48 haftalık bir uzatma fazı sonrası.

Çalışmada iki farklı birincil sonlanım noktası bağımsız olarak test edilmiştir: 1) ana çalışma fazının idame dönemi sırasında parsiyel başlangıçlı nöbetlerin sıklığında başlangıca göre en az %50 azalma olarak tanımlanan yanıt oranı; ve 2) ana fazın idame dönemi sırasında parsiyel başlangıçlı nöbetlerin sıklığında başlangıca göre yüzde azalma.

İkincil sonlanım noktaları nöbetsizlik, başlangıca göre nöbet sıklığında ≥ 25 azalma olan

hastaların oranı, nöbet sıklığında başlangıca göre azalma dağılımı (\leq -%25, $>$ -%25 ila $<$ -%25; \geq -%25 ila $<$ -%50; \geq -%50 ila $<$ -%75; \geq -%75 ila $<$ -%100%; %100), nöbet sıklığının uzun vadeli değerlendirmesi ve genel yaşam kalitesini içermiştir.

Toplam 366 hasta 1:1,09:1 oranında VOTUBIA (n=117) düşük çukur (LT) aralığı (3 ila 7 ng/ml), VOTUBIA (n=130) yüksek çukur (HT) aralığı (9 ila 15 ng/ml) veya plaseboya (n=119) randomize edilmiştir. Toplam popülasyonun medyan yaşı 10,1 yıldır (aralık: 2,2-56,3; %28,4'ü $<$ 6 yaş, %30,9'u 6 ila $<$ 12 yaş, %22,4'ü 12 ila $<$ 18 yaş ve %18,3'ü $>$ 18 yaş). Medyan tedavi süresi ana fazdaki üç kol için 18 hafta, ana ve uzatma fazları birlikte değerlendirildiğinde 90 haftadır (21 ay).

Başlangıçta hastaların %19,4'ünde bilincin korunduğu fokal nöbetler (önceden EEG'de doğrulanmış sensoriyel veya motor), %45,1'inde bilincin bozulduğu fokal nöbetler (ağırlıklı olarak motor harici), %69,1'inde fokal motor nöbetler (yani, bilincin bozulduğu fokal motor nöbetler ve/veya sekonder jeneralize nöbetler) söz konusudur. Tüm tedavi kollarında medyan başlangıç nöbet sıklığı VOTUBIA LT, VOTUBIA HT ve plasebo gruplarında sırasıyla 35, 38 ve 42 nöbet/gün şeklinde olmuştur. Hastaların çoğu (%67) bu çalışmadan önce 5 veya daha fazla anti epileptik ile tedavi başarısızlığı yaşamıştır ve hastaların %41'i ve %47,8'si çalışma sırasında 2 ve \geq 3 anti epileptik almıştır. Başlangıç verileri, 6-18 yaş hastalarda hafif ila orta dereceli mental retardasyon göstermiştir (Adaptif Davranış Kompozit ve İletişim, Günlük Yaşam Becerileri ve Sosyalleşme Alanı Skorlarında 60-70 puan).

Birincil sonlanım noktasının etkililik sonuçları Tablo 4'te özetlenmektedir.

Tablo 4 EXIST-3 – Nöbet sıklığı yanıt oranı (birincil sonlanım noktası)

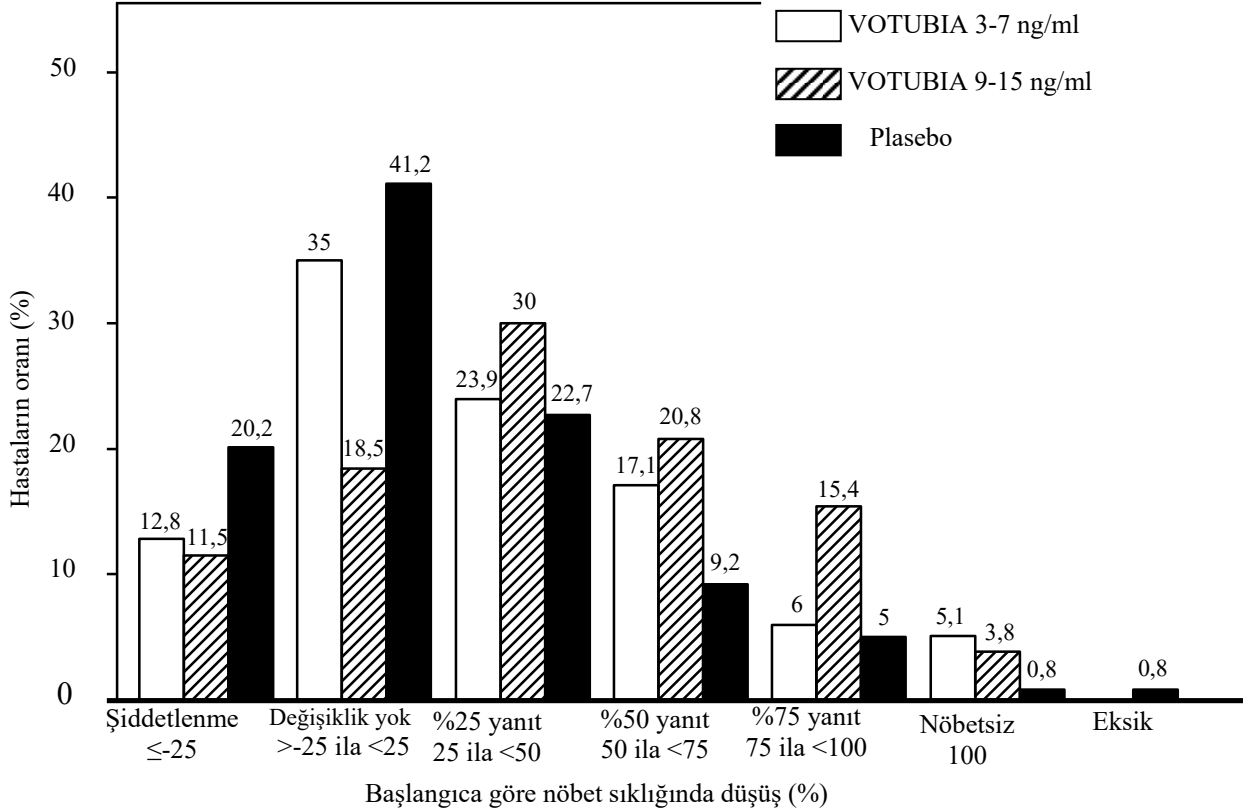
İstatistik	VOTUBIA		Plasebo
	LT hedefi 3-7 ng/ml N=117	HT hedefi 9-15 ng/ml N=130	N=119
Yanıt verenler– n (%)	33 (28,2)	52 (40)	18 (15,1)
Yanıt oranı %95 GA ^a	20,3; 37,3	31,5; 49	9,2; 22,8
Olasılık oranı (plasebo karşısında)^b	2,21	3,93	
%95 GA	1,16; 4,2	2,1; 7,32	
p değeri (plasebo karşısında) ^c	0,008	$<$ 0,001	
Bonferroni-Holm prosedürüne göre istatistiksel anlamlı ^d	Evet	Evet	
Yanıt vermeyenler– n (%)	84 (71,8)	78 (60)	101 (84,9)
^a Kesin %95 GA, Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak elde edilmiştir			
^b Olasılık oranı ve %95 GA değeri, yaş alt grubuna göre sınıflandırılan lojistik regresyon kullanılarak elde edilmiştir. $>$ 1 olasılık oranı, everolimus kolu lehinedir.			
^c p değerleri, yaş alt grubuna göre sınıflandırılan Cochran-Mantel-Haenszel testinden elde edilmiştir			
^d Aile bazında hata oranı %2,5 tek yönlü			

Nöbet sıklığında başlangıca göre medyan yüzde azalmanın destekleyici analizi için tutarlı sonuçlar bulunmuştur (diğer sonlanım noktası): VOTUBIA LT kolunda %29,3 (%95 GA: 18,8, 41,9), VOTUBIA HT kolunda %39,6 (%95 GA: 35, 48,7) ve plasebo kolunda %14,9 (%95 GA: 0,1, 21,7). Plasebo karşısında üstünlük için p değerleri 0,003 (LT) ve $<$ 0,001 (HT) olmuştur.

Nöbetsizlik oranı (ana fazın idame döneminde nöbetsiz olan hastaların oranı), plasebo kolundaki hastalardaki %0,8 (%95 GA: 0, 4,6) karşısında VOTUBIA LT ve HT kollarında sırasıyla %5,1 (%95 GA: 1,9, 10,8) ve %3,8 (%95 GA: 1,3, 8,7) bulunmuştur.

Tüm yanıt kategorilerinde plaseboya oranla VOTUBIA LT ve HT ile yanıt veren hasta oranlarının daha yüksek olduğu açıkça görülmüştür (Şekil 1). Ayrıca, VOTUBIA LT ve HT ile karşılaştırıldığında plasebo kolunda neredeyse iki kat daha fazla hasta, nöbet kötüleşmesi deneyimlemiştir.

Şekil 1 EXIST-3 – Nöbet sıklığında başlangıca göre azalma dağılımı



Birincil sonlanım noktaları için değerlendirilen tüm alt gruplarda homojen ve tutarlı bir everolimus etkisi gözlenmiştir: yaş kategorileri (Tablo 5), cinsiyet, ırk ve etnik köken, nöbet tipleri, başlangıçta nöbet sıklığı, eşzamanlı antiepileptiklerin sayısı ve adları ve TSC özellikleri (anjyomiyolipom, SEGA, kortikal yumru durumu). Everolimusun infantil/epileptik spazmlar ya da Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetler üzerindeki etkisi çalışılmamıştır ve jeneralize başlangıçlı nöbetleri ve kortikal yumruları olan hastalar için saptanmamıştır.

Tablo 5 EXIST-3 – Yaşa göre nöbet sıklığı yanıtı

Yaş kategorisi	VOTUBIA		Plasebo
	LT hedefi 3-7 ng/ml N=117	HT hedefi 9-15 ng/ml N=130	N=119
<6 yaş	n=33	n=37	n=34
Yanıt oranı (%95 GA) ^a	30,3 (15,6, 48,7)	59,5 (42,1, 75,2)	17,6 (6,8, 34,5)
6 ila <12 yaş	n=37	n=39	n=37
Yanıt oranı (%95 GA) ^a	29,7 (15,9, 47)	28,2 (15, 44,9)	10,8 (3, 25,4)
12 ila <18 yaş	n=26	n=31	n=25
Yanıt oranı (%95 GA) ^a	23,1 (9, 43,6)	32,3 (16,7, 51,4)	16 (4,5, 36,1)
≥18 yaş^b	n=21	n=23	n=23
Yanıt oranı (%95 GA) ^a	28,6 (11,3, 52,2)	39,1 (19,7, 61,5)	17,4 (5, 38,8)

	VOTUBIA		Plasebo
	LT hedefi 3-7 ng/ml N=117	HT hedefi 9-15 ng/ml N=130	N=119
Yaş kategorisi			
^a Kesin %95 GA, Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak elde edilmiştir			
^b Yaşlı hastalarda etkililik verileri bulunmamaktadır			

Ana fazın sonunda 2 ila <11 yaş hastalarda genel yaşam kalitesi (Çocukluk Çağı Epilepsi Anketinde [QOLCE] genel Yaşam Kalitesi skorunda [toplam skor] başlangıca göre ortalama değişiklik şeklinde ölçülür) her iki VOTUBIA kolunda ve ayrıca plasebo kolunda da korunmuştur.

Yaklaşık 2 yıllık bir değerlendirme periyodu süresince nöbet sıklığında azalma devam etmiştir. Everolimus tedavisine yanıt vermemeleri sebebiyle tedavileri erken durdurulan hastaların duyarlılık analizi dikkate alındığında, everolimusa 1 ve 2 yıl maruz kaldıktan sonra yanıt oranlarının sırasıyla %38,4 (%95 GA: 33,4, 43,7) ve % 44,4 (%95 GA: 38,2, 50,7) olduğu gözlenmiştir.

SEGA görülen TSC'li hastalarda Faz III çalışma

Plaseboya karşı everolimusa ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli bir faz III çalışma olan EXIST-1 (Çalışma CRAD001M2301) yaştan bağımsız olarak SEGA görülen TSC'li hastalarda yürütülmüştür. Hastalar 2:1 oranında VOTUBIA veya denk plasebo kullanımına randomize edilmiştir. Çalışmaya giriş için MRG ile (lokal radyoloji değerlendirmesine dayalı olarak) en uzun çapta ≥ 1 cm olan en az bir SEGA lezyonu varlığı gerekli olmuştur. Ayrıca, giriş için seri radyolojik SEGA büyümesi kanıtı, en uzun çapta ≥ 1 cm olan yeni SEGA lezyonu veya yeni ya da kötüleşen hidrosefali varlığı gerekli olmuştur.

Birincil etkililik sonlanım noktası bağımsız merkezi radyoloji incelemesine dayalı SEGA yanıt oranıdır. Analiz randomizasyonda enzimle indüklenen antiepileptik kullanımına göre (evet/hayır) sınıflandırılmıştır.

Hiyerarşik test düzeninde kritik ikincil sonlanım noktaları, başlangıçtan Hafta 24'e kadar 24 saatlik EEG'de toplam nöbet olaylarının sıklığında meydana gelen mutlak değişiklik, SEGA progresyonuna kadar geçen süre ve deri lezyonu yanıt oranını içermiştir.

Toplamda 117 hastanın 78'i VOTUBIA ve 39'u plaseboya randomize edilmiştir. İki tedavi kolu, demografik ve başlangıç hastalık özellikleri ve daha önce anti-SEGA tedavisi öyküsü açısından genel olarak iyi dengelenmiştir. Ortanca yaş 9,5 olup (VOTUBIA kolu için aralık 1 ila 23,9; plasebo kolu için aralık: 0,8 ila 26,6; %69,2 kayıta 3 ila <18 yaşında ve %17,1 kayıta <3 yaşındadır), %57,3'ü erkek ve %93,2'si beyazdır.

Çalışmaya katılan hastalardan %79,5'inde bilateral SEGA, %42,7'sinde ≥ 2 hedef SEGA lezyonu, %25,6'sında aşağıya büyüme, %9,4'ünde derin parenkimal invazyon, %6,8'inde radyografik hidrosefali kanıtı mevcuttur ve %6,8'si daha önce SEGA ile ilişkili cerrahiden geçmiş olup, %94'ünde başlangıçta deri lezyonları ve %37,6'sında hedef renal anjiyomiyolipomalar (en uzun çapında ≥ 1 cm olan en az bir anjiyolipoma) tespit edilmiştir.

Körlenmiş tedavi için ortanca süre everolimus kullanan hastalar için 9,6 ay (aralık: 5,5 ila 18,1) ve plasebo kullananlar için 8,3 aydır (aralık: 3,2 ila 18,3).

Bulgular VOTUBIA'nın en iyi genel SEGA yanıtı olan birincil sonlanım noktası açısından plasebodan üstün olduğunu göstermiştir ($p < 0,0001$). Yanıt oranları plasebo kolu için %0'a kıyasla (%95 GA: 0,0; 9,0) VOTUBIA için %34,6'dır (%95 GA: 24,2; 46,2) (Tablo 6). Ayrıca, VOTUBIA kolundaki başlangıçta radyografik hidrosefali kanıtına sahip 8 hastanın tümünde, ventriküler hacimde bir azalma görülmüştür.

Başlangıçta plasebo ile tedavi edilen hastaların SEGA progresyonu zamanında ve everolimus ile tedavinin plasebo ile tedaviden üstün olduğu kabul edildiğinde everolimusa çapraz geçiş yapmalarına izin verilmiştir. En az bir doz everolimus kullanan hastaların tümü ilaç bırakılana veya çalışma tamamlanana kadar izlenmiştir. Final analiz zamanında bu tip hastaların tümünde ortanca maruziyet süresi 204,9 haftadır (aralık: 8,1 ila 253,7). En iyi genel SEGA yanıtı oranı final analizde %57,7'ye (%95 GA: 47,9, 67) artmıştır.

Çalışma süresi boyunca hiçbir hastada SEGA'ya cerrahi müdahale gerekmemiştir.

Tablo 6 **EXIST-1-SEGA yanıtı**

	Birincil analiz ³			Final analiz ⁴
	VOTUBIA N=78	Plasebo N=39	p-değeri	VOTUBIA N=111
SEGA yanıt oranı ^{1,2} - (%)	34,6	0	<0,0001	57,7
%95 GA	24,2; 46,2	0; 9		47,9, 67
En iyi genel SEGA yanıt - (%)				
Yanıt	34,6	0		57,7
Stabil hastalık	62,8	92,3		39,6
Progresyon	0	7,7		0
Değerlendirilebilir değildir	2,6	0		2,7

¹ Bağımsız merkezi radyoloji incelemesine göre

² SEGA yanıtları tekrarlanan bir tarama ile teyit edilmiştir. Yanıt şu şekilde tanımlanmıştır: Toplam SEGA hacminde başlangıca göre \geq %50 azalma artı hedef dışı SEGA lezyonlarında kötüleşme olmaması artı en uzun çapında \geq 1 cm olan yeni SEGA yokluğu artı yeni veya kötüleşen hidrosefali olmaması

³Çift kör periyod için birincil analiz

⁴Final analizi plasebo grubunu içeren hastalardan oluşmaktadır; everolimusa ortalama maruz kalma süresi 204,9 haftadır

Birincil analizde değerlendirilen tüm gruplar arasında tutarlı tedavi etkileri gözlenmiştir (yani, enzim indükleyen antiepileptik kullanılmamasına karşı enzim indükleyen antiepileptik kullanımı, cinsiyet ve yaş).

Çift kör periyod sırasında, SEGA hacmindeki azalma VOTUBIA ile tedavinin ilk 12 haftası içinde belirgindir: hastaların %29,7'sinde (22/74) hacimde \geq %50 azalma gözlenirken, %73'ünde (54/74) hacimde \geq %30 azalma gözlenmiştir. Kalıcı azalmalar 24. haftada belirgin olup, hastaların %41,9'unda (31/74) \geq %50 azalma ve hastaların %78,4'ünde (58/74) SEGA hacminde \geq %30 azalma gözlenmiştir.

Çalışmanın, plasebo grubunda çapraz geçiş yapanlar dahil everolimus ile tedavi edilen popülasyonunda (N=111), everolimus ile 12 hafta gibi erken bir dönemde başlayan tümör yanıtı sonraki zaman noktalarında korunmuştur. SEGA hacminde en az %50 azalma elde eden hasta oranı, everolimus tedavisinin başlatılmasından 96 ve 192 hafta sonra %45,9 (45/98) ve %62,1'dir (41/66). Benzer şekilde SEGA hacminde en az %30 azalma elde eden hasta oranı everolimus tedavisinin başlatılmasından 96 ve 192 hafta sonra %71,4 (70/98) ve %77,3'tür (51/66).

İlk kritik ikincil sonlanım noktası olan nöbet sıklığındaki değişiklik analizi sonuçsuzdur; dolayısıyla, sonraki iki ikincil sonlanma noktası için (SEGA progresyonuna kadar geçen süre ve deri lezyonu yanıt oranı) pozitif sonuçlar gözlenmiş olmakla birlikte, bunların resmen istatistiksel olarak anlamlı olduğu beyan edilememiştir.

Merkezi radyoloji incelemesine göre her iki tedavi kolunda da SEGA progresyonuna kadar geçen ortanca süreye ulaşılamamıştır. Progresyonlar sadece plasebo kolunda gözlenmiştir (%15,4; düzeltilmemiş p=0,0002) (Şekil 2). 6. ayda hesaplanmış progresyonsuz oranları, everolimus kolu için %100 ve plasebo kolu için %85,7'dir. Everolimusa randomize edilen hastalar ve plaseboya randomize edilip, daha sonra everolimusa çapraz geçiş yapan hastaların uzun vadeli takibi kalıcı yanıtları göstermiştir.

Birincil analiz zamanında, VOTUBIA, everolimus kolu için %41,7 (%95 GA: 30,2; 53,9) ve plasebo kolu için %10,5 (%95 GA: 2,9; 24,8) ile deri lezyonu yanıtında klinik olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (düzeltilmemiş p= 0,0004) (Tablo 5). Final analizinde, deri lezyonuna yanıt oranı %58,1 (%95 GA:48,1; 67,7)'e yükselmiştir.

SEGA görülen TSC'li hastalarda Faz II çalışma

SEGA'lı hastalarda VOTUBIA'nın etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek üzere prospektif, açık etiketli bir faz II çalışma (CRAD001C2485) yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilmek için SEGA büyümesine ilişkin seri radyolojik kanıtların varlığı gerekli tutulmuştur.

Birincil etkililik sonlanım noktası, 6 aylık çekirdek tedavi fazında, bağımsız bir merkezi radyoloji incelemesi ile değerlendirilen SEGA hacmindeki değişiklik olarak belirlenmiştir. Çekirdek tedavi fazından sonra hastalar SEGA hacminin her 6 ayda bir değerlendirildiği uzatma tedavisi fazına girebilmiştir.

Toplamda, 28 hasta VOTUBIA ile tedavi edilmiştir; ortanca yaş 11 olup (aralık 3 ila 34), %61'i erkek, %86'sı beyazdır. On üç hastada (%46) sekonder daha küçük SEGA tespit edilmiştir, ki bu hastaların 12'sinde kontralateral ventrikülde de SEGA mevcuttur.

VOTUBIA, primer SEGA hacminde 6. ayda başlangıca kıyasla anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (p<0,001). (bkz. Tablo 7). Hiçbir hastada yeni lezyon gelişmemiş, hidrosefali kötüleşmesi, artmış intrakranial basınç görülmemiş ve hiçbirinde cerrahi rezeksiyon veya diğer SEGA tedavileri gerekli olmamıştır.

Tablo 7 Primer SEGA hacminin zaman içindeki değişimi

SEGA hacmi (cm ³)	Bağımsız merkezi inceleme						
	Başlangıç N=28	Ay 6 N=27	Ay 12 N=26	Ay 24 N=24	Ay 36 N=23	Ay 48 N=24	Ay 60 N=23
Primer tümör hacmi							
Ortalama (standart sapma)	2,45 (2,813)	1,33 (1,497)	1,26 (1,526)	1,19 (1,042)	1,26 (1,298)	1,16 (0,961)	1,24 (0,959)
Ortanca	1,74	0,93	0,84	0,94	1,12	1,02	1,17
Aralık	0,49 – 14,23	0,31 – 7,98	0,29 – 8,18	0,2 – 4,63	0,22 – 6,52	0,18 – 4,19	0,21 – 4,39
Başlangıca göre azalma							
Ortalama (standart sapma)		1,19 (1,433)	1,07 (1,276)	1,25 (1,994)	1,41 (1,814)	1,43 (2,267)	1,44 (2,230)
Ortanca		0,83	0,85	0,71	0,71	0,83	0,5
Aralık		0,06 – 6,25	0,02 – 6,05	-0,55 – 9,60	0,15 – 7,71	0 – 10,96	-0,74 – 9,84
Başlangıca göre yüzde azalma, n (%)							

SEGA hacmi (cm ³)	Bağımsız merkezi inceleme						
	Başlangıç N=28	Ay 6 N=27	Ay 12 N=26	Ay 24 N=24	Ay 36 N=23	Ay 48 N=24	Ay 60 N=23
≥ %50	9(33,3)	9(34,6)	12(50)	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)	26 (100)	23 (95,8)	23 (100)	23 (95,8)	21 (91,3)	
Değişiklik yok	0	0	0	0	1 (4,2)	0	
Artış	0	0	1 (4,2)	0	0	2 (8,7)	

Birincil analiz aşağıdakilerle desteklenmiştir:

- Yerel araştırmacı değerlendirmesine göre, sırasıyla %75 ve %39,3 hastada birincil SEGA hacminde \geq %30 ve \geq %50'lik azalma ($p<0,001$)
- Bağımsız merkezi inceleme ($p<0,001$) veya yerel araştırmacı değerlendirmesine ($p<0,001$) göre toplam SEGA hacmindeki değişim

Bir hasta tedavi başarısı için önceden belirlenmiş kriterleri karşılamış (SEGA hacminde $>$ %75 azalma) ve geçici olarak çalışma tedavisinden alınmıştır; ancak 4,5 ayda değerlendirilmesinde SEGA yeniden büyümesi belirginleşmiş ve tedavi tekrar başlatılmıştır.

Ortanca 67,8 aya kadar (aralık: 4,7 ila 83,2) uzun dönem takip kalıcı etkililiği göstermiştir.

Diğer çalışmalar

Stomatit, VOTUBIA ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyondur (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Postmenopozal meme kanseri kadınlarda (N=92) yapılan pazarlama sonrası tek kollu bir çalışmada, stomatit insidansını ve ciddiyetini azaltmak için, deksametazon 0,5mg/5ml alkolsüz oral solüsyonu ile topikal tedavi, gargara olarak (tedavinin ilk 8 haftasında günde 4 kez) AFINITOR (everolimus, 10mg/gün) artı eksemestan (25mg/gün) ile tedavi edilen hastalara uygulanmıştır. 8. haftada derece ≥ 2 stomatit insidansı %2,4'tür ($n = 2/85$ değerlendirilebilir hasta) ve bu rakam geçmişte bildirilenlerden daha düşüktür. Derece 1 stomatit insidansı %18,8'dir ($n=16/85$) ve derece 3 veya 4 stomatit vakası bildirilmemiştir. Bu çalışmadaki genel güvenlilik profili, hastaların %2,2'sinde ($n=2/92$) rapor edilen oral kandidiyazın hafifçe artan bir sıklığı dışında, onkoloji ve TSC alanında everolimus için belirlenen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

İlerlemiş solid tümörlü hastalarda doruk everolimus konsantrasyonlarına (C_{maks}) açlık durumunda ya da hafif, yağ içermeyen bir öğün ile birlikte, günlük 5 ve 10 mg everolimus uygulamasından sonra ortanca 1 saatte ulaşılır. C_{maks} , günlük ve haftalık rejimler için 5 ve 10 mg dozları arasında dozla orantılıdır. Everolimus bir Pgp substratı ve orta derecede potent inhibitördür.

Besinlerin etkisi

Sağlıklı gönüllülerde yüksek yağlı öğünler VOTUBIA 10 mg tablete sistemik maruziyeti (EAA ile ölçülen) %22 oranında ve doruk kan konsantrasyonu C_{maks} değerini %54 oranında azaltmıştır. Düşük yağlı öğünler EAA'yi %32 ve C_{maks} değerini %42 azaltmıştır.

Yüksek oranda yağ içeren öğünler, VOTUBIA süspansiyon haldeki dağılılabılır tabletlerin 9 mg'lık (3 x 3 mg) tek dozunu alan sağlıklı gönüllülerde EAA değerini %11,7 ve pik kan konsantrasyonu C_{maks} değerini %59,8 oranında düşürmüştür. Düşük oranda yağ içeren öğünler ise EAA değerini %29,5, C_{maks} değerini %50,2 azaltmıştır.

Ancak besinler iki dozaj formundan herhangi birinin dozundan 24 saat sonra emilim sonrası faz konsantrasyonu-zaman profili üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmamıştır.

Bağıl biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik

Bir bağıl biyoyararlanım çalışmasında su içinde süspansiyon olarak uygulanan 5 x 1 mg everolimus tabletlerin EAA0-inf değeri, bütün tablet halinde uygulanan 5 x 1 mg everolimus tabletlere eşdeğer olmuş ve süspansiyon formundaki 5 x 1 mg everolimus tabletlerin C_{maks} değeri, bütün halde verilen 5 x 1 mg everolimus tabletlerin %72'si olmuştur.

Bir biyoeşdeğerlik çalışmasında su içinde süspansiyon olarak uygulanan 5 mg dağılılabılır tabletin EAA0-inf değeri, bütün tablet halinde uygulanan 5 x 1 mg everolimus tabletlere eşdeğer olmuş ve süspansiyon formundaki 5 mg dağılılabılır tabletin C_{maks} değeri, bütün halde verilen 5 x 1 mg everolimus tabletlerin %64'ü olmuştur.

Dağılım

5 ila 5000 ng/mL aralığında konsantrasyona bağılı olan everolimusun kan-plazma oranı %17 ile %73 arasındadır. 10 mg/gün VOTUBIA verilen kanser hastalarında, plazmada bulunan everolimus oranı, kan konsantrasyonlarının yaklaşık %20'si olmuştur. Plazma proteini bağlama oranı sağlıklı gönüllülerde ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olanlarda yaklaşık %74'tür. İlerlemiş solid tümörleri olan hastalarda V_d , görünür merkezi kompartıman için 1911 ve görünür periferik kompartıman için 517 l olarak saptanmıştır.

Sıçanlarla yürütülen klinik olmayan çalışmalar aşağıdakilere işaret etmektedir:

- Everolimus beyin tarafından hızla alınır, bunu yavaş bir dışa akış takip eder.
- [3H]everolimusun radyoaktif metabolitleri kan-beyin bariyerini önemli oranda geçmez.
- Everolimusun beyne penetrasyonu doza bağılı olup bu, beyin kapiler endotel hücrelerde bir dışa akış pompasının bulunduğu hipotezi ile uyumludur.
- PgP inhibitörü siklosporinin eşzamanlı uygulanması beyin korteksinde everolimus maruziyetini artırmakta olup bu da kan-beyin bariyerindeki PgP inhibisyonu ile uyumludur.

Everolimusun insan beyindeki dağılımı ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde yürütülen klinik dışı çalışmalar gerek intravenöz gerekse oral yolla uygulama sonrasında beyinde dağılım olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon

Everolimus bir CYP3A4 ve PgP substratıdır. Oral uygulamayı takiben, everolimus insan dolaşımındaki temel bileşen olmaktadır. İnsanlarda altı temel metabolit belirlenmiştir; bunlar üç tane monohidroksile metabolit, iki hidrolitik açık halkalı ürün ve everolimusun fosfatidilkolin konjugatıdır. Bu metabolitler toksisite çalışmalarında kullanılan hayvan türlerinde de tanımlanmıştır ve aktiviteleri, ana bileşenden 100 kat daha düşüktür. Bu nedenle, everolimusun genel farmakolojik aktivitesine en büyük katkıyı ana ilacın yaptığı düşünülmektedir.

Eliminasyon

Everolimusun ilerlemiş solid tümörleri olan hastalardaki 10 mg'lık günlük dozundan sonraki ortalama Kl/F değeri 24,5 L/saattir. Everolimusun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 30 saattir.

Kanser hastalarında spesifik atılım çalışmaları gerçekleştirilmemiştir; organ nakli ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler mevcuttur. Siklosporin ile birlikte tek doz radyoaktif işaretli everolimus uygulamasını takiben, radyoaktivitenin %80'i dışkı ile %5'i idrar ile atılmıştır. Ana ilaç dışkı ya da idrarda belirlenmemiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

İlerlemiş solid tümörleri olan hastalarda everolimus uygulamasından sonra, kararlı durum $EAA_{0-\tau}$ değeri, günlük uygulama için 5-10 mg doz aralığında olmuştur. Kararlı durum koşullarına, günlük doz rejimi ile 2 haftada ulaşılmaktadır. C_{maks} 5 ve 10 mg arasında dozla orantılıdır. t_{maks} değerine doz uygulamasından 1 ila 2 saat sonra ulaşılmıştır. Kararlı durumda $EAA_{0-\tau}$ ve doz öncesi başlangıç konsantrasyon arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

VOTUBIA'nın güvenliliği, tolerabilitesi ve farmakokinetiği VOTUBIA tabletlerin oral tek dozlu iki çalışmasında, normal hepatik fonksiyona sahip gönüllüler karşısında karaciğer fonksiyonu bozulmuş olan 8 ve 34 erişkin gönüllüde değerlendirilmiştir.

İlk çalışmada everolimusun orta dereceli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh B) olan 8 gönüllüdeki ortalama EAA değeri, karaciğer fonksiyonu normal olan 8 gönüllüde bulunan değerlerin iki katı olmuştur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu farklı derecelerde olan 34 kişide yapılan ikinci çalışmada, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif şiddette (Child-Pugh A), orta şiddette (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda maruziyette (yani, $EAA_{(0-sons)}$) sırasıyla 1,6 kat, 3,3 kat ve 3,6 kat artış meydana gelmiştir.

Çoklu doz farmakokinetiği simülasyonları Child-Pugh durumuna göre karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde doz uygulaması önerilerini desteklemektedir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

İlerlemiş kanseri olan 170 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir popülasyon farmakokinetiği çalışmasında, kreatinin klerensinin (25 - 178 mL/dak) everolimusun Kl/F'si üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Nakil sonrası böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi aralık 11 - 107 mL/dak) nakil hastalarında everolimusun farmakokinetiğini etkilememiştir.

Pediyatrik hastalar

SEGA'lı hastalarda everolimus C_{min} , 1,35 mg/m² ve 14,4 mg/m² arası dozlarda yaklaşık olarak doz ile orantılıdır.

SEGA'lı hastalarda, mg/m²'ye normalize olmuş, geometrik ortalama C_{min} değerleri, 10 yaşın altındaki ve 10-18 yaş arasındaki hastalarda, yetişkinlerde (18 yaş ve üstü) gözlenenenden sırasıyla %54 ve %40 daha düşüktür; bu da everolimus klerensinin daha genç hastalarda daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Üç yaşın altındaki hastalara (n=13) dair sınırlı veriler, erişkinlere oranla düşük BSA değerlerine (BSA 0,556 m²) sahip hastalarda BSA için

normalize edilen klirensin iki kat daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Bu nedenle, 3 yaşın altındaki hastalarda kararlı duruma daha hızlı ulaşılacağı varsayılmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Everolimusun farmakokinetiği 1 yaşın altındaki hastalarda araştırılmamıştır. Bununla birlikte CYP3A4 aktivitesinin doğumda azaldığı ve yaşamın ilk yılı sırasında arttığı bildirilmiş olup, bu durum bu hasta popülasyonunda klirensi etkileyebilir.

1 ila 27,4 yaş aralığında SEGAlı 111 hastayı içeren bir popülasyon farmakokinetiği analizi (BSA'sı 0,42 m² ila 0,74 m² olan 1 ile 3 yaş arasındaki 18 hasta dahil), BSA'ya göre normalize edilmiş klirensin genel olarak daha genç hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Popülasyon farmakokinetiği modeli simülasyonları, 3 yaş altındaki hastalarda 5 ila 15 ng/ml içinde yer alan bir C_{min} değerinin elde edilmesi için 7 mg/m²'lik bir başlangıç dozunun gerekli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 1 ile 3 yaş arasındaki SEGAlı hastalar için 7 mg/m²'lik daha yüksek bir başlangıç dozu önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

VOTUBIA dağılıbilir tablet alan TSC ve refrakter nöbetleri olan hastalarda, daha genç hastalar arasında mg/m² şeklindeki doza normalize edilen C_{min} değerlerinin daha düşük olduğu yönünde bir trend gözlenmiştir. Medyan C_{min} 'in mg/m² şeklindeki normalize dozu daha genç yaş gruplarında daha düşüktür. Bu da everolimus klirensinin (vücut yüzey alanına normalize) daha genç hastalarda daha yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Yaşlı hastalar

Kanser hastaları üzerinde yapılan bir popülasyon farmakokinetiği değerlendirmesinde, yaşın (27 ila 85) everolimusun oral klirensi üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

İrk

Benzer karaciğer fonksiyonlarına sahip Japon ve beyaz ırka mensup kanser hastalarında oral klirens (Kl /F) değerleri benzer olmuştur. Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, siyah ırktan transplantasyon hastalarında oral klirens (Kl /F) değerinin ortalama %20 daha yüksek olduğu görülmüştür.

Farmakokinetik-farmakodinamik ilişkisi/ilişkileri

TSC ve refrakter nöbetleri olan hastalarda yaş alt grubuna göre sınıflandırılan Zamana Normalize (TN)-C_{min} karşısında nöbet yanıtı olasılığına yönelik ana faz çalışması CRAD001M2304 dikkate alınarak yapılan koşullu lojistik regresyon analizi, TN-C_{min} değerindeki 2 katlık bir artışın 0,97 ng/ml – 16,40 ng/ml aralığındaki TN-C_{min} değerleri gözlemlendiğinde nöbet yanıtı olasılığında 2,172 kat artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (%95 GA: 1,339, 3,524). Başlangıçtaki nöbet sıklığının, nöbet yanıtında anlamlı bir faktör olduğu belirlenmiştir (olasılık oranı 0,978 [%95 GA: 0,959, 0,998]). Bu sonuç, ana fazın idame dönemi sırasında mutlak nöbet sıklığının log değerini öngören lineer regresyon modelinin sonuçları, TN-C_{min} değerinde 2 katlık bir artış için mutlak nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı (%95 GA: %12, %42) %28'lik bir azalmanın olduğunu göstermiştir. Başlangıç nöbet sıklığı ve TN-C_{min} değerlerinin ikisi de, lineer regresyon modelinde mutlak nöbet sıklığının öngörülmesinde anlamlı faktörlerdir ($\alpha=0,05$).

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Everolimusun klinik öncesi güvenilirlik profili sıçanlarda, farelerde, mini-domuzlarda, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Temel hedef organlar şunlardır: birçok türde erkek ve dişi üreme sistemleri (testiküler tübüler bozulma, epididimite sperm içeriğinin azalması ve uterus atrofisi). Sıçanlarda ve farelerde akciğerler (alveolar makrofajlarda artış).

Maymun ve mini-domuzlarda pankreas (ekzokrin hücresinin sırasıyla degranülasyon ve vaküolasyonu ve maymunda adacık hücrelerinin dejenerasyonu). Yalnızca sıçanlarda gözler (lentiküler ön sütür çizgisi opasiteleri). Sıçanların (tübüler epitelde yaşa bağlı lipofusin artışı ve hidronefroza artışlar) ve farelerin (altta yatan lezyonların alevlenmesi) böbreklerinde küçük değişiklikler gözlenmiştir. Maymunlarda veya mini-domuzlarda, böbrek toksisitesine rastlanmamıştır.

Arka plandaki hastalıkların (sıçanlarda kronik miyokardit, maymunların plazmasında ve kalbinde coxsackie virüs infeksiyonu, mini-domuzların gastrointestinal kanalında koksidiyoz, farelerde ve maymunlarda deri lezyonları) everolimus tedavisiyle alevlendiği gözlenmiştir. Bu bulgular genellikle terapötik maruziyet aralığının içindeki ya da üstündeki sistemik maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir; buna tek istisna, yüksek doku dağılımının gözlendiği sıçanlardır; sıçanlarda bu durum terapötik maruziyet aralığının altında bir düzeyde meydana gelmiştir.

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilité çalışmasında, 0,5 mg/kg ve daha yüksek everolimus dozları testis morfolojisinde değişikliğe neden olmuş, 5 mg/kg everolimus, sperm motilitesini, sperm sayısını ve plazma testosteron düzeylerini azaltarak erkek fertilitesinde azalmaya yol açmıştır. Bu etkinin geri dönüşümlü olduğu yolunda kanıtlar bulunmuştur.

Hayvan üreme çalışmalarında dişi fertilitesi etkilenmemiştir. Ancak dişi sıçanlarda $\geq 0,1$ mg/kg düzeyinde oral everolimus dozları (günde 10 mg'lık dozu alan hastalarda EAA_{0-24sa} düzeyinin yaklaşık %4'ü) implantasyon öncesindeki kaybın artmasıyla sonuçlanmıştır.

Everolimus plasentadan geçerek fötusta toksik etki göstermiştir. Everolimus sıçanlarda, terapötik düzeyin altındaki sistemik maruziyet düzeylerinde, embriyo / fetotoksisiteye neden olmuştur. Bu mortalite olarak belirtilmektedir ve fetal ağırlığı düşürmektedir. 0,3-0,9 mg/kg arasındaki dozlarda iskelet değişikliklerinin ve malformasyonların (örneğin sternal yarık) insidansı artmıştır. Tavşanlarda geç dönem emilimin artmasına bağlı olarak embriyotoksisite kaçınılmaz olmuştur.

Genç sıçan toksisite çalışmalarında sistemik toksisite vücut ağırlığı artışında azalmayı, yem tüketiminde azalmayı ve bazı önemli gelişimsel aşamalara ulaşmada gecikmeyi içermiş olup doz uygulamaları kesildikten sonra tam veya kısmi düzelme olmuştur. Sıçana özgü lens bulgusu (genç hayvanların daha duyarlı olduğunun görüldüğü) olasılıkla hariç olmak üzere, genç hayvanların yetişkin hayvanlara kıyasla everolimusun advers reaksiyonlarına hassasiyetlerinde anlamlı herhangi bir farklılığın olmadığı görülmektedir. Genç maymunlarla toksisite çalışması herhangi bir anlamlı toksisite göstermemiştir.

İlgili genotoksisite sonlanım noktalarının değerlendirildiği genotoksisite çalışmalarında, hiçbir klastrojenik ya da mutajenik etkiye rastlanmamıştır. Sıçanlara ve farelere 2 yıla kadar everolimus uygulaması, klinik maruziyetin sırasıyla 4,3 ve 0,2 katına tekabül eden en yüksek dozlarda bile herhangi bir onkojenik etki meydana getirmemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Butilhidroksitoluen

Laktoz monohidrat (sığıır kaynaklı)

Hidroksipropil metilselüloz

Mannitol

Mikrokristalin selüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Silika koloidal susuz

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/AL/PVC AL-folyo blisterler

Ambalaj büyüklüğü: 30 ve 100 tablet içeren blister ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanım ve uygulama talimatları

Oral şırınga kullanarak

Reçete edilen VOTUBIA dağılıbilir tablet dozu 1 ml'lik ölçü göstergesi olan 10 ml'lik oral şırınga içerisine konulmalıdır. Şırınga başına toplam VOTUBIA dozu 10 mg'ı aşmamalıdır. Daha yüksek doz gerekiyorsa, ilave bir şırınga hazırlanmalıdır. Dağılan tabletler kırılmamalı veya ezilmemelidir. Yaklaşık 5 ml su ve 4 ml hava alınmalıdır. Şırınga içerisine yaklaşık 5 ml su ve 4 ml hava çekilmelidir. Dolu şırınga (ucu yukarı gelecek şekilde) bir kap içerisine konmalı ve VOTUBIA dağılıbilir tablet süspansiyon haline gelene kadar 3 dakika bekletilmelidir. Dozu uygulamadan hemen önce şırınga beş kez yavaşça yukarı ve aşağı çevirilmelidir. Hazırlanan süspansiyonun uygulanmasından sonra, aynı şırıngaya yaklaşık 5ml su ve 4 ml hava tekrar çekilmeli, içerik kalan olası partikülleri süspansiyon haline getirmek için yavaşça döndürülmelidir. Şırınganın tüm içeriği hastaya verilmelidir.

Küçük bir bardak kullanarak

Reçete edilen VOTUBIA dağılıbilir tablet dozu 25 ml su içeren küçük bir bardak (maksimum büyüklüğü 100 ml) içerisine konulmalıdır. Bardak başına toplam VOTUBIA dozu 10 mg'ı aşmamalıdır. Daha yüksek doz gerekiyorsa, ilave bir bardak hazırlanmalıdır. Dağılan tabletler kırılmamalı veya ezilmemelidir. Süspansiyon oluşması için 3 dakika beklenmelidir. İçerik bir kaşık ile yavaşça karıştırılmalı ve hemen uygulanmalıdır. Hazırlanan süspansiyonun uygulanmasından sonra, bardağa tekrar 25 ml su eklenmeli ve kalan olası partikülleri süspansiyon haline getirmek için aynı kaşık ile karıştırılmalıdır. Bardağın tüm içeriği hastaya verilmelidir.

Kullanma talimatının sonundaki "Kullanım talimatı" bölümünde uygulama bilgileri grafiklerle detaylı olarak anlatılmıştır.

Bakımdan sorumlu kişiler için özel bilgi

Topikal maruziyet yoluyla everolimus emiliminin derecesi bilinmemektedir. Bu nedenle bakımdan sorumlu kişilerin süspansiyon ile temastan kaçınmaları tavsiye olunur. Süspansiyonu hazırlamadan önce ve hazırladıktan sonra ellerinizi iyice yıkayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Topikal maruziyet ile everolimusun emilim miktarı bilinmemektedir. Bu nedenle VOTUBIA dağılıbilir tablet uygulamasını yapan sağlık çalışanlarının süspansiyon ile temas etmemesi önerilir. Süspansiyon hazırlanmadan önce ve sonra eller dikkatlice yıkanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık / Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2015/499

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ: