

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AFINITOR 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 9,8 mg

Susuz laktoz 287,5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila sarımsı, yaklaşık 15,1 mm uzunluğunda ve 6,0 mm genişliğinde, kenarı eğimli, çentiksiz uzun tabletlerdir. Tabletlerin bir yüzünde "UHE", diğer yüzünde "NVR" yazılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AFINITOR,

- Hastalığı VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) hedefli tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren metastatik renal hücreli karsinomu (RHK) olan hastaların tedavisinde,
- Cerrahi ya da diğer tedavi yaklaşımlarına uygun bulunmayan, son 12 ay içinde RECIST kriterlerine göre progresyon gösteren, metastatik ya da lokal ileri evrede olan, daha önce somatostatin analogu kullanmış ve sonrasında progresyon gösteren iyi diferansiye pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda,
- Cerrahi ya da diğer tedavi yaklaşımlarına uygun bulunmayan, son 12 ay içinde RECIST kriterlerine göre progresyon gösteren metastatik ya da lokal ileri evrede olan, daha önce somatostatin analogu ve bir seri sistemik kemoterapi kullanmış ve sonrasında progresyon gösteren orta diferansiye (Ki-67: 3-20% arası) pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda endikedir.
- Rezeke edilemeyen metastatik veya lokal ilerlemiş hastalığı olan, gastrointestinal (GI) veya akciğer kökenli progresif iyi derecede diferensiyasyon gösteren, fonksiyonel olmayan performans skoru 0-1 olan, fonksiyonel olmayan nöroendokrin tümörleri (NET) bulunan erişkin hastalarda en az bir basamak tedavi sonrasında kullanımı endikedir.
- Daha önce relaps/metastatik meme kanseri için sadece bir seri kemoterapi ve bir seri non-steroidal aromataz inhibitörü kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş, HER 2/neu negatif, postmenopozal, semptomatik visseral hastalığı olmayan, hormon reseptörü kuvvetli pozitif ($\geq 40\%$), hastalarda sadece exemestanla birlikte progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

AFINITOR tedavisi yalnızca, kanser tedavisi konusunda deneyim sahibi doktorlar tarafından başlatılmalı ve devam ettirilmelidir.

Erişkinlerde önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır.

Doz ayarlamaları:

Advers reaksiyonlar: Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görülmesi durumunda AFINITOR dozu azaltılması ve/veya AFINITOR tedavisine geçici ara verilmesi gerekebilir. Derece 1 advers reaksiyonlar için genellikle doz ayarlaması gerekli değildir. Eğer doz azaltılması gerekliyse, günlük 5 mg doz önerilir ve günlük doz olarak 5 mg'ın altına düşülmemesi gerekmektedir. (bkz. Bölüm 4.4). En düşük doz gücünün altında doz gereksinimlerinde gün aşırı uygulama düşünülebilir.

AFINITOR tedavisi sırasında, yan etkilerin yönetimi amacıyla doz düşürülmesi, tedaviye ara verilmesi veya durdurulması ile ilgili öneriler Tablo 1'de belirtilmektedir. Genel öneriler de verilmiştir. Hekim dozlama planına karar verirken her hasta için bireysel yarar/risk değerlendirmesini göz önünde bulundurmalıdır.

Tablo 1. Yan etkilerin yönetimi konusunda doz değişikliği önerileri

Advers etki	Şiddeti ¹	AFINITOR Doz ayarlama
Bulaşıcı olmayan pnömoni	Derece 2	Semptomlar Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar tedaviye ara vermek düşünülebilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır. Eğer 4 hafta içinde iyileşme görülmezse tedavi sonlandırılır.
	Derece 3	Semptomlar Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar tedaviye ara vermek düşünülebilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer Derece 3 toksisite tekrar görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi sonlandırılır.
Stomatit	Derece 2	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine aynı dozda devam edilir. Eğer Derece 2 stomatit tekrar görülürse Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.

	Derece 3	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi sonlandırılır.
Diğer hematolojik olmayan toksisiteler (metabolik olaylar hariç)	Derece 2	Toksisite tolere edilebilirse doz ayarlamasına gerek yoktur. Eğer toksisite tolere edilemeyecek seviyeye gelirse, Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi geçici olarak kesilir. AFINITOR tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. Eğer Derece 2 toksisite tekrar ederse, Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer Derece 3 toksisite tekrar görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi sonlandırılır.
Metabolik olaylar (ör. Hiperglisemi, dislipidemi)	Derece 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
	Derece 3	Tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi sonlandırılır.
Trombositopeni	Derece 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/L$)	Derece ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$) düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine aynı dozda devam edilir.
	Derece 3&4 ($<50 \times 10^9/L$)	Derece ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$) düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
Nötropeni	Derece 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.

	($\geq 1 \times 10^9/L$)	
	Derece 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/L$)	Derece ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$) düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine aynı dozda tekrar başlanır.
	Derece 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$)	Derece ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$) düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
Febril nötropeni	Derece 3	Derece ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/L$) düzeyine iyileşme olana kadar ve ateş geçinceye kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi sonlandırılır.
¹ Derecelendirme Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v3.0'a göre yapılmıştır.		

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi klinik yarar gözleendiği sürece ya da kabul edilemez bir toksisite meydana gelene kadar devam ettirilmelidir.

Uygulama şekli:

AFINITOR tablet bir bardak su ile yutulmalıdır. Tabletler ısırılmamalı ya da parçalanmamalıdır.

Tabletleri yutamayan hastalar için AFINITOR tablet(ler) içmeden hemen önce bir bardak suda (yaklaşık 30 mL içeren) yavaşça karıştırarak çözülmelidir. Bardak aynı hacimdeki suyla çalkalanmalı ve bu su tüm dozun tamamen yutulmasını sağlamak üzere içilmelidir.

AFINITOR, ya sürekli olarak açlık durumunda ya da sürekli olarak yemeklerle birlikte oral yoldan günde bir kere ve her gün aynı saatte uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5).

Karaciğer yetmezliği:

- Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh A); önerilen doz günde 7,5 mg'dır.
- Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh B); önerilen doz günde 5 mg'dır.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda önerilmemektedir. Beklenen faydanın risklere ağır bastığı durumlarda günlük 2,5 mg doz aşılmamalıdır.

Tedavi sırasında hastanın hepatik durumu (Child-Pugh sınıfı) değişirse doz ayarlaması yapılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

CYP3A4/P-glikoprotein (PgP) İnhibitörleri

Güçlü CYP3A4/PgP inhibitörlerinin (örneğin, ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, atazanavir, nefazodon, sakonavir, telitromisin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, vorikonazol) kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

Orta güçte CYP3A4/PgP inhibitörleri (örneğin, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant, eritromisin, flukonazol, verapamil, diltiazem) ile eşzamanlı uygulandığında dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar orta güçte bir CYP3A4/PgP inhibitörü ile eşzamanlı uygulamaya ihtiyaç duyarsa, AFINITOR dozu günlük 2,5 mg'a azaltılmalıdır. Azaltılmış AFINITOR dozunun AEE inhibitör yokluğunda gözlenen aralığa düzeleceği öngörülmektedir. AFINITOR dozunda hasta toleransı temelinde 2,5 mg'dan 5 mg'a artırma düşünülebilir. Orta güçte inhibitör bırakılırsa, AFINITOR dozu artırılmadan önce yaklaşık 2 ila 3 günlük bir arınma periyoduna izin verilmelidir. Orta güçte inhibitör bırakılırsa, AFINITOR dozu orta güçte CYP3A4/PgP inhibitörü başlatılmadan önce kullanılan doza döndürülmelidir.

Greylfurt, greylfurt suyu ve sitokrom P450 ve PgP aktivitesini inhibe ettiği bilinen diğer gıdalar everolimus maruziyetini artırabilir ve tedavi sırasında bunlardan kaçınılmalıdır.

Güçlü CYP3A4/PgP İndükleyicileri

Eşzamanlı güçlü CYP3A4/PgP indükleyicilerinin (örneğin, fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalar güçlü bir CYP3A4/PgP indükleyicisi ile eşzamanlı uygulamaya ihtiyaç duyarsa, günlük AFINITOR dozu 5 mg'lık veya daha düşük artırmalarla iki katına çıkarılmalıdır. AFINITOR dozunun, farmakokinetik veriler temelinde AEE'yi indükleyici yokluğunda gözlenen aralığa düzelteceği öngörülmektedir. Bununla birlikte güçlü CYP3A4/PgP indükleyicilerini kullanan hastalarda bu doz düzenlemesine ilişkin bir klinik veri bulunmamaktadır. Güçlü indükleyici bırakılırsa, AFINITOR dozu güçlü CYP3A4/PgP indükleyicisinin başlatılmasından önce kullanılan doza döndürülmeden önce 3 ila 5 günlük bir arınma periyodu dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) everolimus maruziyetini öngörülemez bir şekilde azaltabileceğinden kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

AFINITOR pediyatrik hastalarda ve adolesanlarda (0-18 yaşı) güvenlilik ve etkililik çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5).

4.3 Kontrendikasyonlar

AFINITOR, 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, AFINITOR da dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Bulaşıcı olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil), AFINITOR kullanan hastalarda sıklıkla tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8). 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 ekarte edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 – aşağıdaki Enfeksiyonlar başlığı). 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 AFINATOR tedavisine devam edebilirler. Eğer semptomlar orta (derece 2) ya da şiddetliyse (derece 3) klinik semptomlarda iyileşme sağlanana kadar kortikosteroid tedavisi uygulanabilir.

Enfeksiyöz olmayan pnömoninin tedavisi için kortikosteroidlere gereksinim duyan hastalarda PJP/PCP için profilaksi düşünülebilir.

Enfeksiyonlar

AFINATOR'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). AFINATOR tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar aspergillozis ya da kandidiyazis, veya PJP/PCP ve Hepatit B virüsünün reaktivasyonu da dahil olan viral enfeksiyonlar gibi lokalize ve sistemik enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonların bazıları şiddetlidir (örn. sepsis, solunum veya karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır) ve nadiren ölüme yol açabilmektedir.

Doktorlar ve hastalar, AFINATOR tedavisi ile artan enfeksiyon riskinin bilincinde olmalıdır. Önceden var olan enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmeli ve AFINATOR ile tedaviye başlamadan önce tamamen iyileşmiş olmalıdır. AFINATOR kullanılırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine karşı tetikte olunuz; enfeksiyon teşhisi konulursa, derhal uygun tedaviyi başlatınız ve AFINATOR'a ara vermeyi veya kesmeyi değerlendiriniz.

İnvazif sistemik mantar enfeksiyonu teşhisi konulursa, AFINATOR tedavisi derhal ve bir daha başlanmamak üzere kesilmeli ve hasta uygun antifungal tedavi ile tedavi edilmelidir.

Everolimus kullanmış olan hastalarda bazıları ölümle sonuçlanan PJP/PCP olguları bildirilmiştir. Bu olgular, kortikosteroidlerin veya bağışıklık sistemini baskılayıcı diğer ajanların eşzamanlı kullanımı ile ilişkili olabilir.

Kortikosteroidlerin veya bağışıklık sistemini baskılayıcı diğer ajanların eşzamanlı kullanımı gerekli olduğunda söz konusu durum 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).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı

Eşzamanlı olarak ADE inhibitörü (örn. ramipril) tedavisi alan hastalar anjiyoödem açısından artmış risk altında olabilirler (örn., solunum bozukluğunun eşlik ettiği veya etmediği, solunum yollarında veya dilde şişme) (bkz. Bölüm 4.5).

Stomatit

AFINATOR ile tedavi edilen hastalarda ağız ülserleri ve oral mukozit de dahil olmak üzere stomatit, en sık bildirilen advers reaksiyondur (bkz. Bölüm 4.8). Stomatit çoğunlukla

tedavinin ilk 8 haftasında oluşur. AFINITOR 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 çözeltisinin stomatit insidansını ve ciddiyetini azaltabileceğini göstermektedir. (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, stomatit tedavisi, gargara olarak alkolsüz kortikosteroid oral çözeltisi gibi profilaktik 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 medikal ürünlerle tedavi edilen hastalarda mantar enfeksiyonunun izlenmesi ve tedavisi önerilmektedir. Fungal enfeksiyon tanısı konulmadıkça antifungal ajanlar kullanılmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği olayları

AFINITOR ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan böbrek yetmezliği vakaları (akut böbrek yetmezliği dahil) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle hastalarda böbrek fonksiyonlarını daha da bozabilecek ek risk faktörlerinin bulunduğu durumlar başta olmak üzere, böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Laboratuvar testleri

Böbrek fonksiyonu

AFINITOR kullanan hastalarda serum kreatinin düzeyinde genellikle hafif şiddette yükselme ve proteinüri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). AFINITOR 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

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

Kan lipidleri

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

Hematolojik parametreler

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

Fonksiyonel karsinoid tümörler

Randomize, çift kör, çok merkezli bir klinik çalışmada, fonksiyonel karsinoid tümörlü hastalarda AFINITOR ile depo oktreotid ve plasebo ile depo oktreotid karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmada, primer etkililik sonlanım noktası (progresyonsuz sağkalım [PFS]) karşılanmamış ve genel sağkalım ara analizi sayısal olarak plasebo ve depo oktreotid kolu lehine sonuçlanmıştır. Bu nedenle, fonksiyonel karsinoid tümörü olan hastalarda AFINITOR güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Gastrointestinal veya akciğer kökenli nöroendokrin tümörlerin prognostik faktörleri

Fonksiyonel olmayan gastrointestinal veya akciğer nöroendokrin tümörleri olan ve iyi prognostik başlangıç faktörleri, örneğin primer tümör yeri ileum ve kromogranin A değerleri normal olan veya kemik tutulumu olmayan, olan hastalarda bireysel yarar/risk değerlendirilmesi AFINITOR tedavisine başlamadan önce yapılmalıdır. Primer tümörü ileumda olan alt grup hastalarda PFS yararına dair kısıtlı bulgu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

İlaç-ilaç etkileşimleri

CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ve/veya çoklu ilaç akış pompası P-glikoprotein (PgP) ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5).

Orta derecede güçlü CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörleri ile eş zamanlı uygulamada dikkatli olunmalıdır. Eğer orta derecede güçlü CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörü veya indükleyicisi ile eşzamanlı uygulama yapılması gerekiyorsa, öngörülen EAA değerine dayalı olarak AFINITOR dozunda ayarlanma gerekebilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi, everolimusun plazma konsantrasyonlarında önemli artışa neden olur (bkz. Bölüm 4.5). Bu durumda doz önerilerinde bulunabilmek için henüz yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle AFINITOR ile **kuvvetli** CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

AFINITOR, ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, dar terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları ile kombinasyon halinde alınırken dikkatli olunmalıdır. Eğer AFINITOR, dar bir terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları (örneğin, pimozid, terfenadin, astemizol, sisaprid, kinidin veya ergot alkaloid türevleri) ile birlikte alınıyorsa hasta, oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilen istenmeyen etkiler açısından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Karaciğer yetmezliği

Everolimusa maruziyet, hafif şiddette (Child-Pugh A), orta şiddette (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda artış göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Potansiyel yarar riskten ağır basmadıkça, şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda everolimusun kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yan etkilerin yönetimi için doz ayarlanmasını destekleyecek klinik güvenliliği ya da etkililiğine ait veriler henüz bulunmamaktadır.

Aşılar

AFINITOR ile tedavi sırasında canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Yara iyileşmesi komplikasyonları

Bozulmuş yara iyileşmesi, AFINITOR dahil rapamisin türevlerinin bir sınıf etkisidir. Bu nedenle perioperatif dönemde AFINITOR kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Laktoz:

Bu tıbbi ürün 148,65 mg laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, toplam laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Radyasyon tedavisi komplikasyonları

Everolimus radyasyon tedavisi sırasında ya da hemen sonrasında alındığında, ölümlü sonuçlanan vakalar dahil olmak üzere ciddi ve şiddetli radyasyon reaksiyonları (örneğin,

radasyon özofajiti, radyasyon pnömoniti ve radyasyon kaynaklı deri yaralanması) bildirilmiştir. Bu nedenle everolimus alan hastalarda radyasyon tedavisi ile yakın bir zamansal ilişki içinde olan radyasyon toksisitesi kuvvetlenmesine dikkat edilmelidir.

Buna ek olarak, geçmişte radyasyon tedavisi görmüş, everolimus alan hastalarda radyasyon hatırlama sendromu (RRS – radiation recall syndrome) bildirilmiştir. RRS durumunda everolimusa ara verilmesi ya da everolimusun durdurulması düşünülmelidir.

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 emilimi ve takip eden eliminasyonu, CYP3A4 ve/veya PgP'yi etkileyen ürünlerden etkilenabilir. *In vitro* koşullarda everolimus, CYP3A4'ün kompetitif inhibitörü ve CYP2D6'nın karma inhibitörüdür.

Seçilmiş CYP3A4 ve PgP inhibitörleri ve indükleyicileriyle ilgili bilinen ve teorik etkileşimler aşağıda Tablo 2'de listelenmiştir.

Everolimus konsantrasyonlarını yükselten CYP3A4 ve PgP inhibitörleri:

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

Everolimus konsantrasyonlarını düşüren CYP3A4 ve PgP indükleyicileri:

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

Tablo 2. 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)	AFINITOR 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 2-12,6) C _{maks} ↑2 kat (aralık 0,9-3,5)	Orta güçte CYP3A4 inhibitörleri veya PgP inhibitörlerinin eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılamazsa dikkat gösterilmelidir. Hastalara orta şiddette bir CYP3A4 veya PgP inhibitörünün eşzamanlı olarak uygulanması gerekirse, günlük 5 mg veya günlük 2,5 mg'a doz azaltımı düşünülmelidir. Ancak bu doz ayarlamasına ilişkin klinik veri yoktur. Bireysel değişkenlikten dolayı önerilen doz ayarlaması tüm bireylerde ideal olmayabilir, bu nedenle yan etkiler açısından yakın takip önerilmektedir. Orta güçteki inhibitörün kullanılması bırakılırsa, AFINITOR dozu eşzamanlı uygulamanın başlatılmasından önce kullanılan doza döndürülmeden önce en az 2 ila 3 günlük (en yaygın kullanılan orta güçteki inhibitörler için ortalama eliminasyon süresi) bir arınma periyodu düşünülmelidir.
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 (aralık 1,3-3,8)	
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.	
Greyfurt suyu ya da CYP3A4/PgP'yi etkileyen diğer besinler	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir (etki, geniş ölçüde değişkenlik gösterir).	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri		
Rifampisin	EAA ↓%63 (aralık %0-80) C _{maks} ↓%58 (aralık %10-70)	Potent CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hastaya potent bir CYP3A4 indükleyicisinin eşzamanlı olarak uygulanması gerekirse, AFINITOR dozunun, indükleyicinin başlatılmasından itibaren 4 ve 8. günlerde uygulanan 5 mg veya daha az artırmalarla günlük 10 mg'dan günlük 20 mg'a yükseltilmesi düşünülmelidir. Bu AFINITOR dozunun EAA değerini indükleyiciler yokluğunda gözlenen aralıkta tutacağı öngörülmektedir. Ancak bu doz ayarlamasına ilişkin klinik veri yoktur. İndükleyici ile tedavi bırakılırsa, AFINITOR dozu eşzamanlı uygulamanın başlatılmasından önce kullanılan doza döndürülmeden önce en az 3 ila 5 günlük (anlamli enzim deindüksiyonu için makul süre) bir arınma periyodu düşünülmelidir.
Deksametazon	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	
Efavirenz, nevirapin	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	
St John's Wort (<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 açtığını 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 klinik açıdan anlamli bir etki beklenmez (bkz. Bölüm 4.4).

Everolimus ve depo oktrotid'in eşzamanlı olarak uygulanması, oktrotid C_{min} değerini 1,47'lik geometrik ortalama oranıyla (everolimus/plasebo) artırmış olup, bu durumun ilerlemiş nöroendokrin tümörleri olan hastalarda everolimusa etkililik yanıtı üzerinde klinik olarak anlamli etkileri saptanamamıştır.

Everolimus ile eksemestanın bir arada uygulanması, eksemestanın C_{min} ve C_{2s} değerlerini sırasıyla %45 ve %64 yükseltmiştir. Diğer yandan, estradiolun aynı değerleri kararlı durumda (4 hafta) iki tedavi kolu arasında farklılık göstermemiştir. Kombinasyonu almakta olan, hormon reseptörü pozitif ilerlemiş meme kanserli hastalarda eksemestan ile bağlantılı olarak advers reaksiyonlarda bir artış gözlenmemiştir. Eksemestan düzeylerindeki artışın etkililik ya da güvenilirlik üzerinde bir etkisi olması olası değildir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı:

Eşzamanlı olarak ADE inhibitörü (örn. ramipril) tedavisi alan hastalar anjiyoödem açısından daha yüksek risk altında olabilirler (bkz. Bölüm 4.4).

Aşılar:

Aşılar verilen immün yanıt etkilenebilir ve bu nedenle AFINATOR ile yapılan tedavi sırasında aşılamanın etkisi azalabilir. AFINATOR 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.

Radyasyon tedavisi:

Everolimus alan hastalarda radyasyon tedavisi kaynaklı toksisitenin kuvvetlendiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

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)

Çocuk doğurma 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 doğum kontrol hapları, histerektomi, tübal ligasyon, tam kaçınma, bariyer yöntemleri, rahim içi araç [RIA] ve/veya kadının/erkeğin kısırlaştırılması). AFINATOR kullanan erkek hastalar baba olma girişiminde bulunmaktan alıkonmamalıdır.

Gebelik dönemi

Everolimusun hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar embriyotoksisite ve fetotoksisiteyi içeren üreme toksisite etkilerini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Everolimus kullanımı gebelik döneminde ve kontrasepsiyon kullanmayan gebe kalma potansiyeline sahip kadınlarda önerilmemektedir.

AFINATOR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Everolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun ve metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

AFINITOR kullanan kadınlar, bu nedenle bebeklerini tedavi süresince ve son dozdan sonraki 2 hafta süresince emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Everolimusun kadın ve erkek hastalarda infertiliteye sebebiyet verme potansiyeli bilinmemektedir ancak kadın hastalarda adet düzensizlikleri, sekonder amenore ve ilişkili lüteinleyici hormon (LH)/folikül stimüle edici hormon (FSH) oran dengesizliği gözlenmiştir.

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AFINITOR'un araç ve makine kullanımı üzerinde hafif ya da orta dereceli bir etkisi vardır. Hastalara AFINITOR ile tedavi sırasında yorgunluk hissetmeleri halinde araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik profili, onaylı endikasyonlara yönelik beşi randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışma ve altısı açık etiketli faz I ve faz II çalışmalar olan on bir klinik çalışmada AFINITOR ile tedavi edilen 2.879 hastanın birleştirilmiş verilerine dayanmaktadır.

Havuzlanmış güvenlilik verilerinden elde edilen en yaygın advers ilaç reaksiyonları (ADR) (insidansı $\geq 1/10$ olan ve azalan sırada): stomatit, döküntü, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, bulantı, iştah azalması, anemi, disgezi, pnömonit, periferik ödem, hiperglisemi, asteni, kaşıntı, ağırlıkta azalma, hiperkolesterolemi, epistaksis, öksürük ve baş ağrısı olmuştur.

En yaygın derece 3/4 ADR'ler (insidansı $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ olan stomatit, anemi, hiperglisemi, enfeksiyonlar, yorgunluk, diyare, pnömonit, asteni, trombositopeni, nötrope, dispne, proteinüri, lenfopeni, hemoraji, hipofosfatemi, döküntü, hipertansiyon, pnömoni, alanin aminotransferaz (ALT) artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı ve diyabet olmuştur.

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları:

Aşağıda, güvenlik analizinde bildirilen ADR'lerin sıklık kategorilerine göre sınıflaması verilmektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına ve sıklığına göre listelenmiştir: 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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu ADR'ler azalan sıklık sırasına göre sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar^{a*}

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi

Yaygın: Trombositopeni, nötrope, lökopeni, lenfopeni

Yaygın olmayan: Pansitopeni

Seyrek: Saf kırmızı hücre aplazisi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması, hiperglisemi, hiperkolesterolemi

Yaygın: Hipertrigliseridemi, hipofosfatemi, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipokalemi, dehidrasyon, hipokalsemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıklar

Çok yaygın: Disguzi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Aguzi

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kapağı ödemi

Yaygın olmayan: Konjonktivit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Konjestif kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hemoraji^b, hipertansiyon, lenfödem^g

Yaygın olmayan: Flushing, derin ven trombozu,

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Pnömoni^c, epistaksis, öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Hemoptizi, pulmoner embolizm

Seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit^d, diyare, bulantı

Yaygın: Kusma, ağızda kuruma, karın ağrısı, mukozal inflamasyon, ağız ağrısı, dispepsi, disfaji

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Yükselmiş aspartat aminotransferaz, yükselmiş alanin aminotransferaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın: Kuru cilt, tırnak bozuklukları, hafif saç dökülmesi, akne, eritem, tırnak kırılması, el-ayak sendromu (palmar-plantar eritrodisestezi sendromu), deride dökülme, cilt lezyonları

Seyrek: Anjioödem*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri*, kanda kreatinin artışı, böbrek yetmezliği*

Yaygın olmayan: Günlük idrarda artış, akut böbrek yetmezliği*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Adet düzensizliği^e

Yaygın olmayan: Amenore^{e*}

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Yorgunluk, asteni, periferik ödem

Yaygın: Pireksi

Yaygın olmayan: Kalp dışı göğüs ağrısı, bozulmuş yara iyileşmesi

Araştırmalar

Çok yaygın: Ağırlık azalması

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürlerle bağlantılı komplikasyonlar

Bilinmiyor^f: Radyasyon hatırlatma sendromu (Radiation recall syndrome), radyasyon reaksiyonunun kuvvetlenmesi

* “Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar” kısmına da bakınız

^a ‘Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar’ sistem organ sınıfı içindeki tüm reaksiyonları içerir ve yaygın olarak pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu; yaygın olmayan olarak da bronşit, herpes zoster, sepsis, apse ve izole fırsatçı enfeksiyonları (örn. aspergillozis, kandidiyazis, PJP/PCP ve hepatit B) ve seyrek olarak viral miyokardit içerir.

^b Farklı sitelerden tek tek listelenmemiş farklı kanama olaylarını içerir

^c Çok yaygın: pnömoni, yaygın: interstisyel akciğer hastalığı, akciğer infiltrasyonu, seyrek: alveolit, pulmoner alveolar hemoraji ve pulmoner toksisiteyi içerir.

^d Çok yaygın: stomatit, yaygın: aftöz stomatit, ağız ve dil ülserasyonu, yaygın olmayan: glossit, glossodiniyi içerir.

^e Sıklık, birleştirilmiş verilerde 10 ila 55 yaşındaki kadınların sayısına dayanmaktadır.

^f Pazarlama sonrası dönemde tanımlanan advers reaksiyon

^g Advers reaksiyon, pazarlama sonrası raporlara göre belirlenmiştir. Sıklık, onkoloji çalışmaları güvenilirlik havuzuna göre tespit edilmiştir.

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, immüsupresyon periyotları sırasında beklenen bir olaydır.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda, everolimus böbrek yetmezliği olayları (ölümcül olanlar dahil) ve proteinüri ile ilişkilendirilmiştir. Böbrek fonksiyonunun takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası spontan raporlarda, everolimus amenore vakaları (sekonder amenore ve diğer menstrüel düzensizlikler) ile ilişkilendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan bildirimlerde everolimus, bazıları ölümlle sonuçlanan (PJP/ PCP) olguları ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda, eşzamanlı ADE inhibitörü kullanımı ile birlikte ya da tek başına anjiyoödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik hastalar

Birleştirilmiş güvenilirlik veritabanında AFINITOR ile tedavi edilen hastaların %37'sinin ≥ 65 yaşında olduğu saptanmıştır.

AFINITOR tedavisinin bırakılmasına yol açan ADR'li onkoloji hasta sayısı ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%20'ye karşı %13). Tedavinin bırakılmasına neden olan en yaygın ADR'ler pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı dahil), 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.

Tüm doz aşımı vakalarında, destekleyici genel önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

- Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, mTOR inhibitörleri

ATC kodu: L01EG02

Etki mekanizması

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri

BOLERO-2 (CRAD001Y2301), önceki letrozol veya anastrozol ile tedavi sonrası nüks veya progresyonlu östrojen reseptörü pozitif, HER 2-neu/ amplifiye olmayan ilerlemiş meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda plasebo + eksemestan karşısında AFINITOR + eksemestana ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli faz III çalışmadır. Hastalar, açık etiketli eksemestana (25 mg/gün) ek olarak everolimus (10 mg/gün) veya plasebo için 2:1 oranında randomize edilmiş. Önceki hormonal tedaviye hassasiyet (var/ yok) ve iç organ metastazı varlığına (var/ yok) göre katmanlama yapılmıştır. Önceki hormonal tedaviye hassasiyet (1) ilerlemiş koşullarda önceki en az bir hormonal tedaviden sonra belgelenmiş klinik fayda (tam yanıt [CR], kısmi yanıt [PR], ≥ 24 hafta stabil hastalık) veya (2) nüks öncesi en az 24 ay adjuvan hormonal tedavidir.

Birincil sonlanımı araştırmacı lokal radyoloji değerlendirmesine göre Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (RECIST) göre progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiş, Destekleyici PFS analizleri, bağımsız merkezi radyoloji değerlendirmesine dayanmıştır.

İkincil sonlanımı genel sağkalım (OS), Genel Yanıt Oranı (ORR), Klinik Fayda Oranı (CBR), Güvenlilik, Yaşam Kalitesi (QoL) değişikliği ve ECOG PS bozulmasına kadar geçen süredir. Diğerleri 6 ve 12. hafta kemik döngü değişiklikleridir.

Ek olarak 724 hasta 2:1 everolimus (10 mg/gün) + eksemestan (25 mg/gün) kombinasyonu (n= 485) veya plasebo + eksemestana (25 mg/gün) (n = 239) randomize edilmiştir. Nihai OS analizi zamanında, medyan everolimus tedavisi süresi 24 haftadır (aralık 1-199,1 hafta). Medyan eksemestan tedavisi süresi everolimus + eksemestan grubunda 29,5 hafta (1-199,1) iken, plasebo + eksemestan grubunda 14,1 haftadır (1-156).

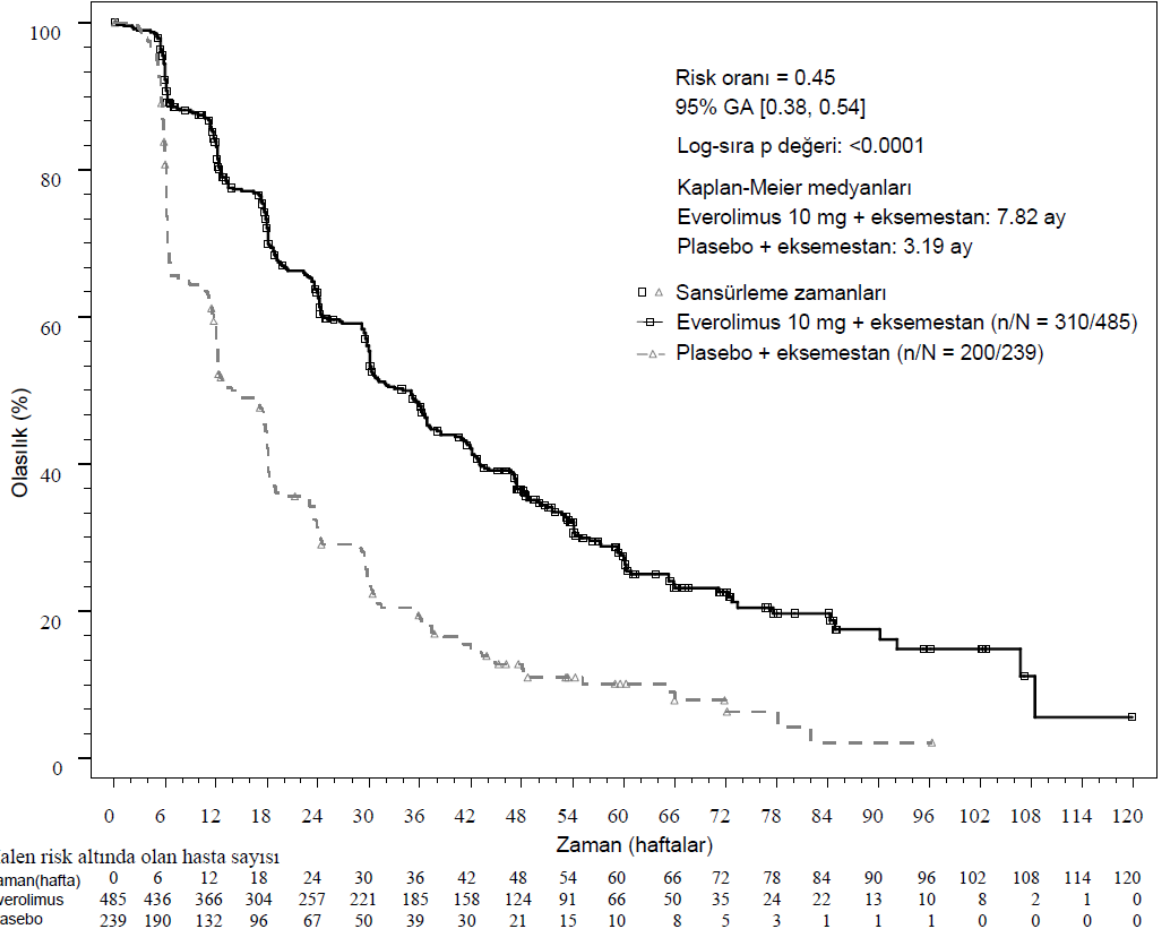
Birincil etkililik sonlanım noktası için etkililik bulguları nihai PFS analizinden elde edilmiştir (bkz. Tablo 3 ve Şekil 1). Plasebo + eksemestan kolundaki hastalar progresyon zamanında everolimusa çapraz geçiş yapmamıştır.

Tablo 3. BOLERO-2 etkililik bulguları

Analiz	AFINITOR^a n=485	Plasebo^a n=239	Tehlike oranı	p değeri
Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (%95 GA)				
Araştırmacı radyolojik inceleme	7,8 (6,9 ila 8,5)	3,2 (2,8 ila 4,1)	0,45 (0,38 ila 0,54)	<0,0001
Bağımsız radyolojik inceleme	11 (9,7 ila 15)	4,1 (2,9 ila 5,6)	0,38 (0,31 ila 0,48)	<0,0001
Medyan genel sağkalım (ay) (%95 GA)				
Medyan genel sağkalım	31 (28 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,1)	0,1426
En iyi genel sağkalım (ay) (%95 GA)				
Objektif yanıt oranı ^b	%12,6 (9,8 ila 15,9)	%1,7 (0,5 ila 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Klinik fayda oranı ^c	%51,3 (46,8 ila 55,9)	%26,4 (20,9 ila 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a Artı eksemestan				
^b Objektif yanıt oranı = tam veya kısmi yanıtta sahip hastaların oranı				

^c Klinik fayda oranı = tam ya da kısmi yanıtı veya ≥ 24 hafta boyunca stabil hastalığa sahip hastaların oranı
^d Geçerli değil
^e p değeri Cochran-Armitage permütasyon sınavının sınıflandırılmış versiyonu kullanılarak kesin Cochran-Mantel-Haenszel sınavından elde edilir.

Şekil 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrileri (araştırıcı radyolojik inceleme)



Hesaplanmış PFS tedavisi etkisi araştırıcı değerlendirmesine göre planlanmış PFS alt grup analizi ile desteklenmiştir. Analiz edilen tüm alt gruplar için (yaş, önceki hormonal tedaviye duyarlılık, tutulan organ sayısı, başlangıçta sadece kemik lezyonları durumu ve viseral metastaz varlığı ve majör demografik ve prognostik alt gruplar arasında), plasebo + eksemestana karşı 0,25 ila 0,6 arasında değişen bir hesaplanmış tehlike oranı (HR) ile everolimus + eksemestan ile pozitif bir tedavi etkisi görülmüştür. QLQ-C30'un genel ve fonksiyonel alt birim skorlarında ≥ 5 bozulmaya kadar geçen süre açısından iki kol arasında bir fark gözlenmemiştir.

BOLERO-6 (Çalışma CRAD001Y2201), östrojen reseptörü pozitif, HER2/neu negatif, lokal ilerlemiş, tekrarlayan veya önceki letrozol veya anastrozol tedavisi sırasında rekürrens veya progresyon sonrası metastatik meme kanseri olan menopoza sonrası kadınların tedavisinde eksemestan ile kombinasyon karşısında tek başına everolimusun incelendiği üç kollu, randomize, açık etiketli bir faz II everolimus çalışmasıdır

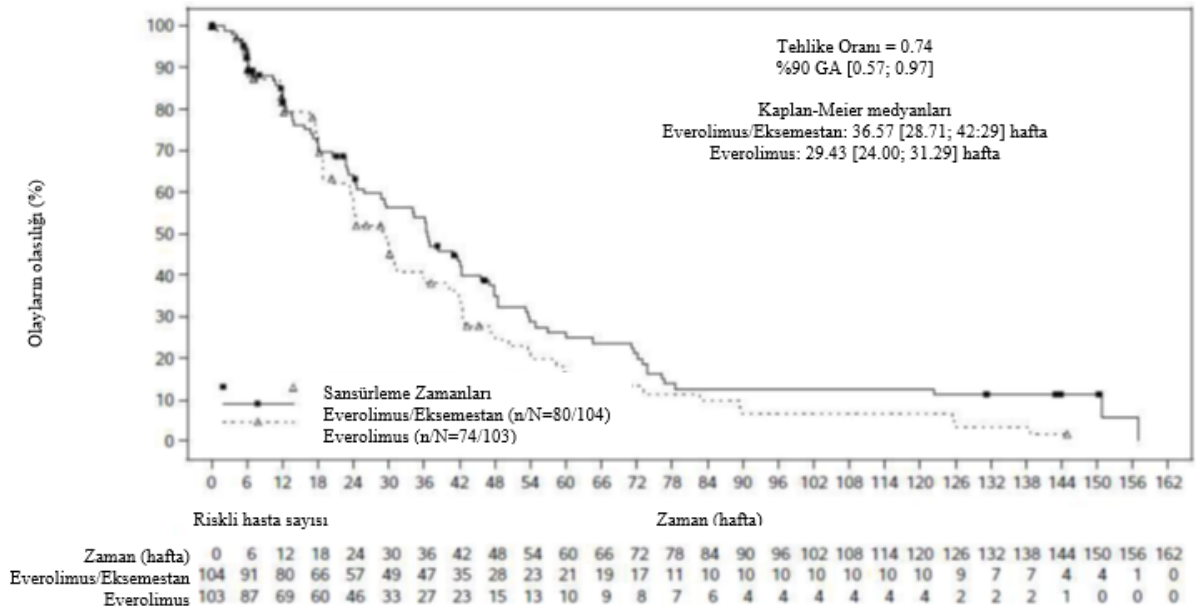
Çalışmanın birincil amacı, yalnızca everolimusa karşı everolimus + eksemestan için PFS'nin HR'sini tahmin etmektir. Temel ikincil amaç, everolimus + eksemestan için kapesitabine karşı PFS'nin HR'sini tahmin etmektir.

Diğer ikincil amaçlar arasında OS değerlendirmesi, objektif yanıt oranı, klinik fayda oranı, güvenlilik, ECOG performansında bozulmaya kadar geçen zaman, yaşam kalitesinde bozulmaya kadar geçen zaman ve tedavi memnuniyeti (TSQM) yer almıştır. Resmi istatistiksel karşılaştırma planlanmamıştır.

Toplam 309 hasta, 1: 1: 1 oranında everolimus (günde 10 mg) + eksemestan (günde 25 mg) kombinasyonuna (n = 104), tek başına everolimus (günde 10 mg) (n = 103) veya kapesitabin (2 hafta boyunca günde iki kez 1250 mg/m² doz, ardından bir haftalık dinlenme, 3 haftalık döngü) (n = 102) kollarına randomize edilmiştir. Verilerin kesilmesi sırasında everolimus + eksemestan kolunda ortalama tedavi süresi 27,5 hafta (aralık 2-165.7), everolimus kolunda 20 hafta (1.3-145) ve kapesitabin kolunda 26,7 hafta (1.4-177.1) olmuştur.

Yerel araştırmacı değerlendirmesine göre gözlenen 154 PFS olayı ile son PFS analizinin sonucu, everolimus koluna göre everolimus + eksemestan kolu lehine tahmini 0,74 HR (%90 GA: 0.57, 0.97) göstermiştir. Ortalama PFS sırasıyla 6,8 ay (%90 GA: 5.5, 7.2) ve 8,4 ay (%90 GA: 6.6, 9.7) olmuştur.

Şekil 2 BOLERO-6 Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrileri (araştırmacının radyolojik incelemesi)



Ana ikincil sonlanım noktası PFS için tahmini HR, gözlemlenen toplam 148 PFS olayına dayanarak, everolimus + eksemestan kombinasyon koluna kıyasla kapesitabin lehine 1,26 (%90 GA: 0.96, 1.66) olmuştur.

İkincil sonlanım noktası OS sonuçları, birincil sonlanım noktası PFS ile tutarlı olmamış, tek başına everolimus kolu lehine bir eğilim gözlenmiştir. Everolimus + eksemestan koluna göre tek başına everolimus kolundaki OS'nin karşılaştırılması için tahmini HR değeri, 1,27 (%90 GA: 0.95, 1.70) bulunmuştur. Kapesitabin koluna göre everolimus + eksemestan kombinasyon kolunda OS karşılaştırması için tahmini HR 1.33'tür (%90 GA: 0.99, 1.79).

Pankreas orijinli ilerlemiş nöroendokrin tümörlerin tedavisi

RADIANT-3 (CRAD001C2324 - ilerlemiş pankreatik nöroendokrin tümör (pNET) hastalarında plasebo artı en iyi destek tedaviye (BSC) karşı AFINITOR artı BSC ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli faz III çalışma) , medyan PFS'de %65 risk azalması (HR 0,35; %95 GA (GA: Güven aralığı): 0,27; 0,45; p<0,0001) ve 2,4 katlık bir uzama (4,6 aya karşı 11,04 ay) ile plaseboya karşı AFINITOR'un istatistiksel olarak anlamlı klinik faydasını göstermiştir (bkz. Tablo 4 ve Şekil 3).

RADIANT-3, hastalığı önceki 12 ay içinde progrese olan, iyi ve orta derecede farklılaşmış ilerlemiş pNET'li hastaları içermektedir. BSC içinde Somatostatin analoglarına izin verilmiştir.

Birincil sonlanım araştırıcı radyolojik incelemesine göre RECIST'e göre PFS'dir. Radyolojik progresyon sonrası hastalar araştırıcı tarafından körlenmiş, plaseboya randomize olanlar daha sonra açık etiketli AFINITOR kullanabilmiştir.

İkincil sonlanım noktaları güvenlik, ORR (CR veya PR), yanıt süresi ve OS'yi içermektedir.

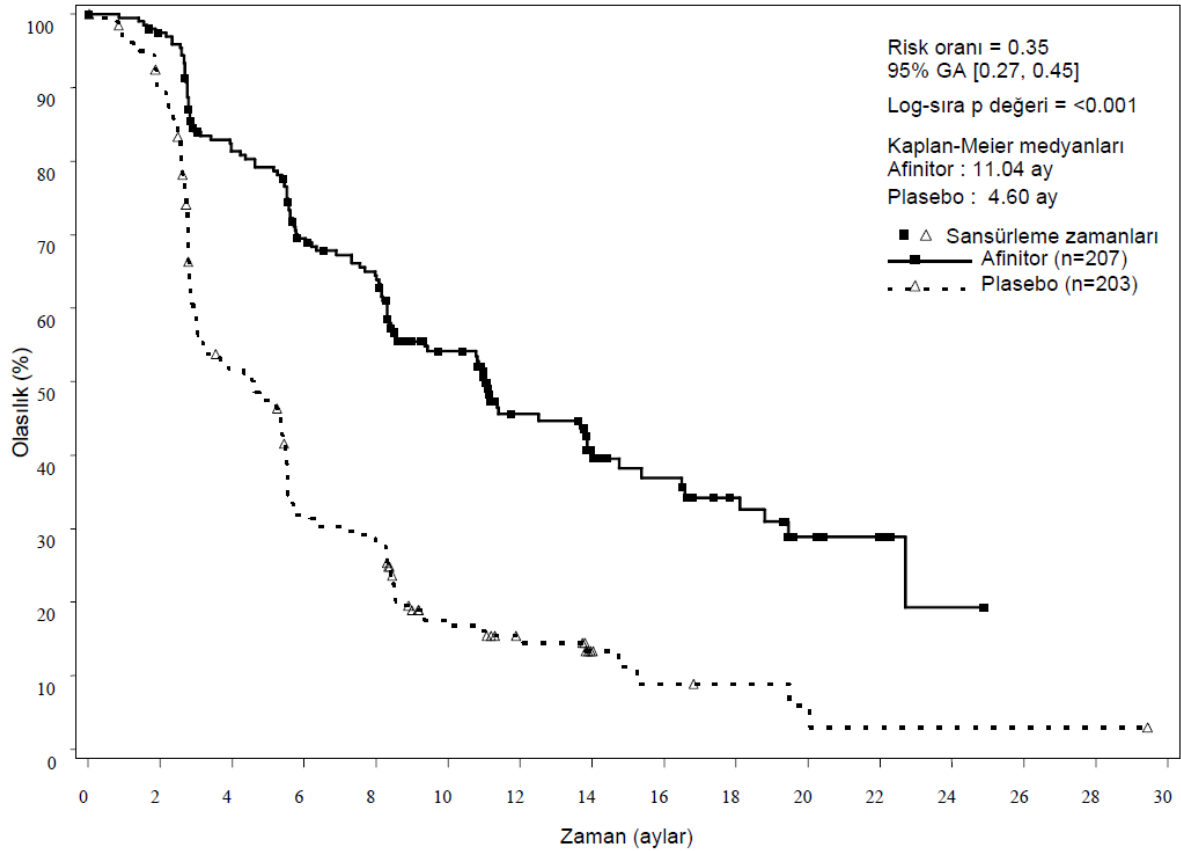
Toplam 410 hasta AFINITOR 10 mg/gün (n=207) veya plaseboya (n=203) 1:1 oranda randomize edilmiş, demografikler iyi dengelenmiştir (medyan yaş 58, %55 erkek, %78,5 beyaz). Her iki koldaki hastaların %53'ü daha önce sistemik tedavi almıştır. Körlenmiş tedavinin medyan süresi, everolimus alan hastalar için 37,8 hafta (1,1 ile 129,9 hafta arasında) ve plasebo alanlar için 16,1 haftadır (0,4 ile 147 hafta arasında).

Hastalık progresyonunun ardından veya çalışmanın körlüğü kaldırıldıktan sonra, başlangıçta plaseboya randomize edilen 203 hastanın 172'si (%84,7) açık etiketli AFINITOR'a çapraz geçiş yapmıştır. Açık etiketli tedavinin medyan süresi, tüm hastalarda 47,7 hafta olarak belirlenmiştir: Everolimus'a randomize edilen ve daha sonra açık etiketli everolimusa geçiş yapan 53 hastada 67,1 hafta ve plaseboya randomize edilen ve daha sonra açık etiketli everolimusa geçiş yapan 172 hastada 44,1 haftadır.

Tablo 4. RADIANT-3 – etkililik bulguları

Popülasyon	AFINITOR n=207	Plasebo n=203	Tehlike oranı (%95 GA)	p-değeri
Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (%95 GA)				
Araştırıcı radyolojik inceleme	11,04 (8,41; 13,86)	4,6 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Bağımsız radyolojik inceleme	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Medyan genel sağkalım (ay) (%95 GA)				
Medyan genel sağkalım	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,2)	0,3

Şekil 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalm eğrileri (araştırmacı radyolojik incelemesi)



Halen risk altında olan hasta sayısı

Afinitör	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Plasebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Gastrointestinal veya akciğer kökenli ilerlemiş nöroendokrin tümörlerinin tedavisi

Plasebo ile birlikte en iyi destek tedavisi (BSC) karşısında AFINITOR artı BSC'nin değerlendirildiği randomize, çift kör, çok merkezli bir faz III çalışma olan RADIANT-4 (çalışma CRAD001T2302) ilerlemiş, iyi diferansiye (Derece 1 ya da 2) fonksiyonel olmayan, gastrointestinal veya akciğer kökenli nöroendokrin tümörleri olan, karsinoid sendrom öyküsü ya da karsinoid sendrom ile ilişkili aktif semptomları olmayan hastalar ile yürütülmüştür.

Çalışmanın birincil sonlanma noktası, bağımsız radyoloji değerlendirmesine dayalı Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) ile değerlendirilen progresyonsuz sağkalm (PFS) olmuştur. Destekleyici PFS analizi, yerel araştırmacı incelemesine dayanmıştır. İkincil sonlanma noktaları genel sağkalm (OS), genel yanıt oranı, hastalık kontrol oranı, güvenlilik, Yaşam Kalitesinde değişiklik (FACT-G) ve Dünya Sağlık Örgütü performans durumu (WHO PS) bozulmasına kadar geçen süreyi içermiştir.

Toplam 302 hasta 2:1 oranında everolimus (günlük 10 mg) (n=205) ya da plasebo (n=97) almak üzere randomize edilmiştir. İki tedavi grubu çalışma başlangıcındaki demografik özellikler, hastalık karakteristikleri ve önceli somatostatin analogu (SSA) kullanımı öyküsü bakımından genel olarak dengeli olmuştur. Hastaların medyan yaşı 63 (aralık: 22-86) olup hastaların %76'sı beyaz ırk mensubudur. Körlenmiş tedavinin medyan süresi AFINITOR alan hastalarda 40,4 hafta ve plasebo alan hastalarda 19,6 hafta olmuştur. Birincil PFS analizinden sonra, plasebo kolundan 6 hasta açık etiketli everolimusa geçmiştir.

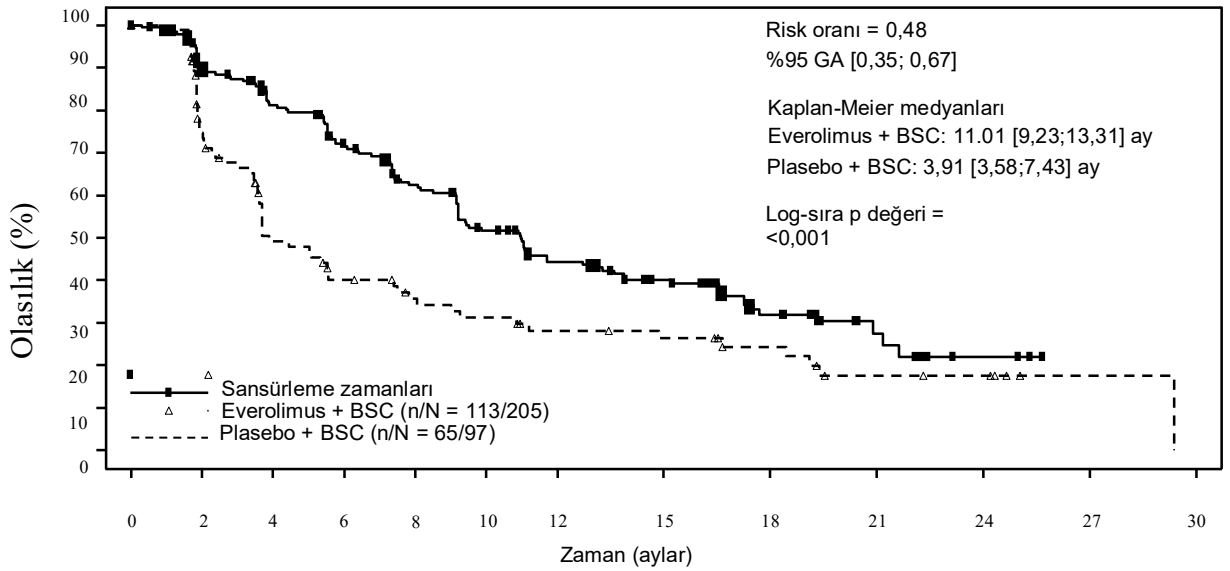
Birincil sonlanım noktası PFS (bağımsız radyolojik inceleme) için etkililik sonuçları, nihai PFS analizinden elde edilmiştir (bkz. Tablo 5 ve Şekil 4). PFS (araştırmacı radyolojik inceleme) için etkililik sonuçları, son OS analizinden elde edilmiştir (bkz. Tablo 5).

Tablo 5. RADIANT-4 – Progresyonsuz sağkalım sonuçları

Popülasyon	AFINITOR n=205	Plasebo n=97	Tehlike oranı (%95 GA)	p-değeri ^a
Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (%95 GA)				
Bağımsız radyolojik inceleme	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Araştırmacı radyolojik inceleme	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,4 (0,29; 0,55)	<0,001

^a Sınıflandırılmış log-sıra testinden elde edilen tek taraflı p-değeri

Şekil 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrileri (bağımsız radyolojik inceleme)

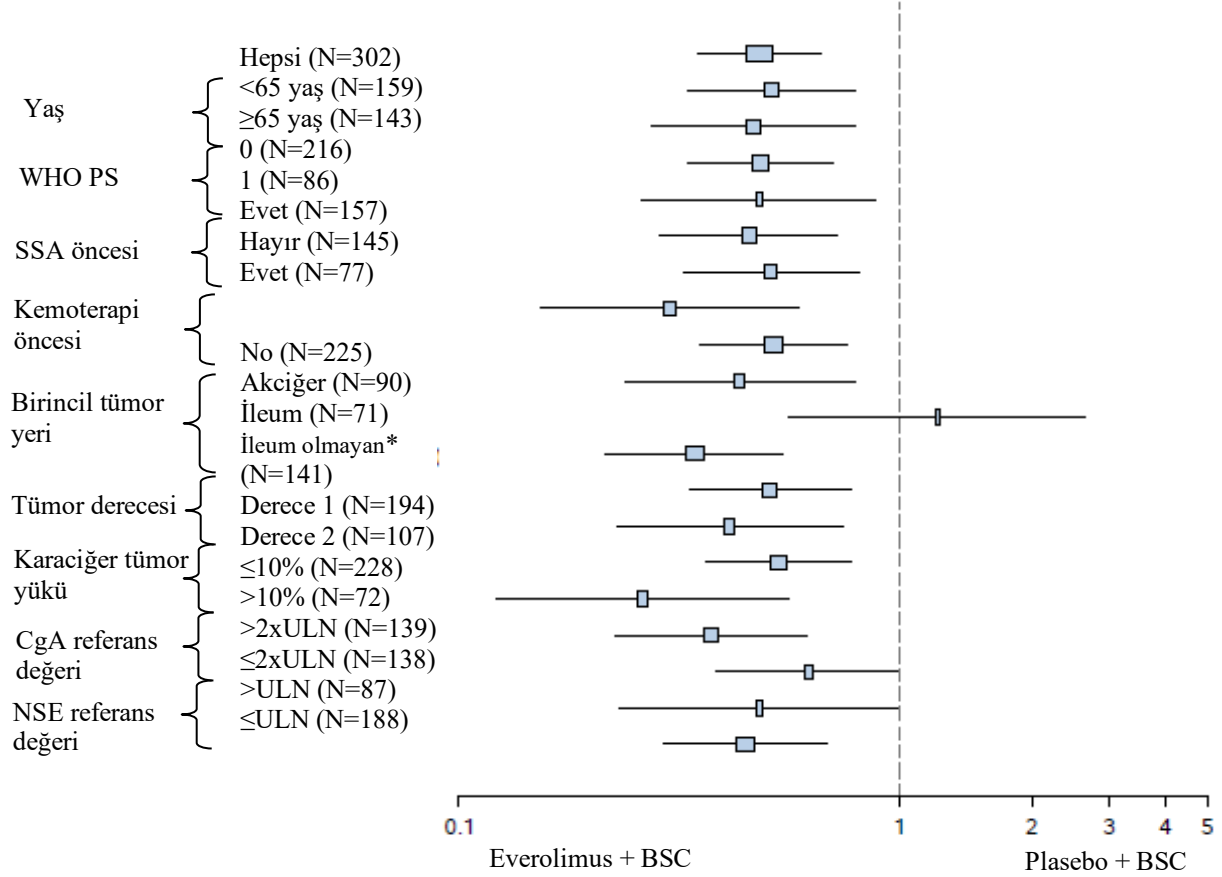


Halen risk altında olan hasta sayısı

Zaman (aylar)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Plasebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Destekleyici analizlerde, tümör kaynaklı birincil bölge olan ileum hastalarının alt grubu hariç, tüm alt gruplarda pozitif tedavi etkisi gözlenmiştir (İleum: HR= 1,22 [%95 GA: 0,56 ila 2,65], İleum olmayan: HR= 0,34 [%95 GA: 0,22 ila 0,54] Akciğer: HR= 0,43 [%95 GA: 0,24 ila 0,79]) (bkz. Şekil 5).

Şekil 5 RADIANT-4 – Daha önceden belirlenen hasta alt grubunda pogresyonsuz sağkalım sonuçları (bağımsız radyolojik inceleme)



* İleum olmayan: mide, kolon, rektum, apandis, kör bağırsak, onikiparmak bağırsağı, jejunum, primer kökenli ve diğer gastrointestinal kökenli olmayan karsinom

ULN: Normal üst sınır

CgA: Kromogranin A

NSE: Nörona özgü enolaz

Tabakalı Cox modelinden gelen tehlike oranı (%95 GA)

Final genel sağkalım (OS) analizi, çalışmanın kör döneminde AFINITOR veya plasebo alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (HR = 0,9 [% 95 GA: 0,66-1,22]).

İki kol arasında WHO PS'de kesin bozulmaya kadar geçen süre (HR=1.02; [%95 CI: 0.65, 1.61]) ile yaşam kalitesinde kesin bozulmaya kadar geçen süre (FACT-G toplam puanı HR=0.74; [%95 CI:0.50, 1.10]) arasında fark gözlemlenmemiştir.

Renal hücreli kanser hastalarının tedavisi

Daha önce uygulanan VEGFR-TKI (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü) tedavisine (sunitinib, sorafenib, ya da sunitinib ve sorafenib birlikte) rağmen ilerleyen, metastatik renal hücreli karsinom hastalarında, BSC ile birlikte 10 mg/gün AFINITOR ve plasebonun karşılaştırıldığı, faz III, uluslararası, çok merkezli, randomize çift kör çalışmada, bevacizumab ve interferon-alfa ile ön tedaviye izin verilmiş, hastalar, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) prognostik puanına (olumlu-, orta-,

kötü-risk grupları) ve daha önce uygulanan antikanser tedaviye göre (daha önce 1'e karşılık 2 VEGFR-TKI) sınıflandırılmıştır.

RECIST kullanılarak belgelenen ve körlenmiş, bağımsız merkezi gözden geçirmeyle değerlendirilen ilerlemenin olmadığı sağkalım birincil sonlanımdır. İkincil sonlanım, güvenlik, objektif tümör yanıt oranı, OS, hastalıkla bağlantılı semptomlar ve yaşam kalitesini kapsar. Radyolojik ilerleme belgelendikten sonra, araştırmacı tarafından körlük kaldırılabilir: plaseboya randomize edilen hastalara açık etiketli AFINITOR 10 mg/gün uygulanabilir. Bağımsız Veri İzleme Komitesi, ikinci ara analizde, birincil sonlanıma ulaşıldığına karar vermiş ve çalışmanın sonlandırılmasını önermiştir.

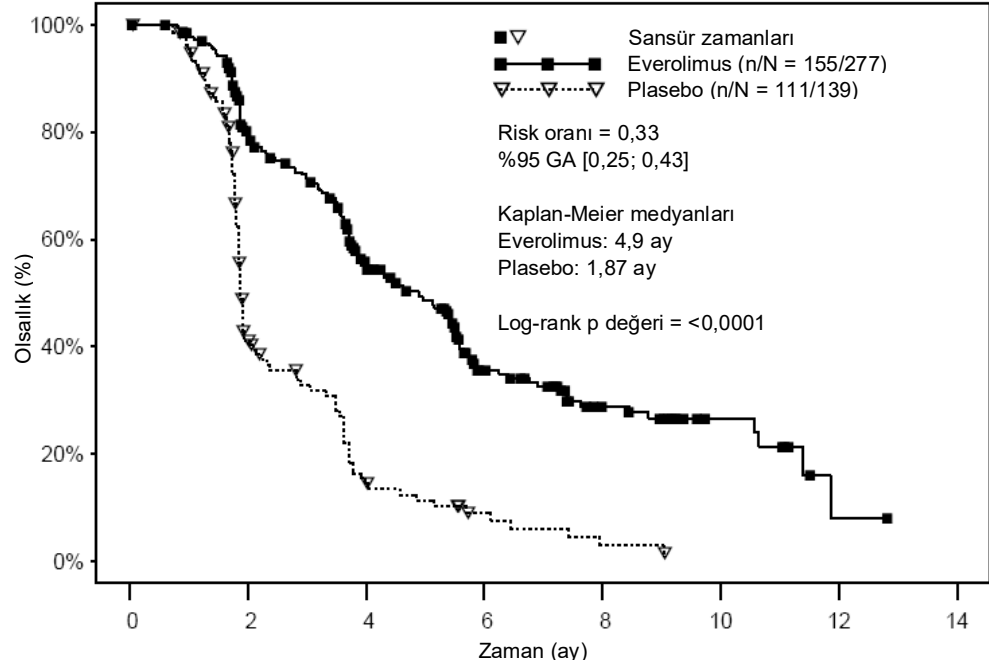
416 hasta 2:1 AFINITOR (n=277) veya plasebo (n=139) alacak şekilde randomize edilmiş, demografik veriler oldukça dengelidir (Medyan yaş [61; 27 - 85], %78 erkek, %88 beyaz, önceki VEGFR-TKI terapi sayısı [1 tedavi: %74, 2 tedavi: %26]). AFINITOR alanlarda medyan kör tedavisüresi 141 gün iken, plaseboda 60 gündür. AFINITOR, birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalımda plaseboya göre daha iyi sonuç vererek progresyon veya ölüm riskinde %67 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 6 ve Şekil 6).

Tablo 6 RECORD-1 – Progresyonsuz sağkalım sonuçları

Popülasyon	n	AFINITOR n=277	Plasebo n=139	Tehlike oranı (%95 GA)	p-değeri
		Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (%95 GA)			
Primer analiz					
Hepsi (bağımsız kör merkezi değerlendirme)	416	4,9 (4-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Destekleyici/hassas analizler					
Hepsi (araştırmacı tarafından yerel değerlendirme)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognostik skoru (bağımsız kör merkezi değerlendirme)</i>					
İyi risk	120	5,8 (4-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,5)	<0,0001
Orta risk	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Kötü risk	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Sınıflandırılmış log-sıra testinden elde edilen tek taraflı p-değeri					

Şekil 6

RECORD 1 – Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrileri (bağımsız merkezi inceleme)



Halen risk altındaki hasta sayısı	0	2	4	6	8	10	12	14
Zaman (ay)	0	2	4	6	8	10	12	14
AFINITOR	277	192	115	51	26	10	1	0
Plasebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Altı aylık PFS plasebo ile %9'a kıyasla AFINITOR ile %36'dır.

AFINITOR hastalarının 5'inde (%2) doğrulanmış objektif tümör yanıtları gözlenmiş; plaseboda hiçbirisinde bu gözlenmemiştir. Bu nedenle ilerlemenin olmadığı sağkalım avantajı temelde, hastalık stabilizasyonu olan popülasyonu temsil etmektedir (AFINITOR ile tedavi edilenlerin %67'sine tekabül eder).

Genel sağkalım açısından tedaviyle ilişkili istatistiksel olarak anlamlı farklılık bildirilmemiştir (risk oranı 0,87; güven aralığı: 0,65 – 1,17; p = 0,177). Plaseboya randomize edilen hastaların hastalık progresyonu nedeniyle açık etiketli AFINITOR'a çapraz geçiş yapması, genel sağkalım açısından tedaviyle ilişkili farklılığın tespit edilmesi konusunda karışıklığa neden olmuştur.

Diğer çalışmalar

Stomatit, AFINITOR 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 sıklığı dışında, onkoloji ve TSC düzleminde everolimus için belirlenen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, pankreas kaynaklı nöroendokrin tümörlerde, torasik nöroendokrin tümörlerde ve renal hücreli karsinomda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında AFINITOR ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Everolimus, doğal ürün rapamisinden kimyasal modifikasyonla türetilen bir makrolitik laktondur. Everolimusun farmakokinetik özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmektedir:

Emilim:

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

Besinlerin etkisi:

Sağlıklı gönüllülerde yüksek yağlı öğünler AFINITOR 10 mg'a sistemik maruziyeti (EAA ile ölçülen) %22 oranında ve doruk plazma konsantrasyonu C_{maks} değerini %54 oranında azaltmıştır. Düşük yağlı öğünler EAA'yi %32 ve C_{maks} değerini %42 azaltmıştır. Ancak besinler emilim sonrası faz konsantrasyonu-zaman profili üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmamıştır.

Dağılım:

5 ila 5000 ng/mL aralığında konsantrasyona bağlı olan everolimusun kan-plazma oranı %17 ile %73 arasındadır. 10 mg/gün AFINITOR verilen kanser hastalarında, plazmada bulunan everolimus oranı, kan konsantrasyonunun yaklaşık %20'si olmuştur. Plazma proteinine bağlanma oranı sağlıklı gönüllülerde ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olanlarda yaklaşık %74'tür. İlerlemiş solid tümörleri olan hastalarda dağılım hacmi (Vd), sanal merkezi kompartıman için 1911 ve sanal periferik kompartıman için 5171 olarak saptanmıştır.

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 (oral klerens) 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.

Kararlı durum farmakokinetiği:

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 çukur konsantrasyon arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalar: Everolimusun güvenliliği, tolere edilebilirliği ve farmakokinetiği, AFINITOR tabletlerin iki ayrı tek oral doz çalışmasında, karaciğer fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 8 ve 34 gönüllüde değerlendirilmiştir.

İlk çalışmada, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan 8 gönüllüde everolimusun ortalama EAA 'sı, normal karaciğer fonksiyonuna sahip 8 gönüllüde bulunanın iki katı olmuştur.

Normal gönüllülere kıyasla farklı şiddetlerde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 34 gönüllüden oluşan ikinci çalışmada, hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde maruziyette (yani EAA_{0-inf}) sırasıyla 1,6 kat, 3,3 kat ve 3,6 kat artış olmuştur.

Çoklu doz farmakokinetiği simülasyonları, karaciğer yetmezliği olan hastalarda Child-Pugh durumlarına dayalı doz önerilerini desteklemektedir.

İki çalışmanın sonuçlarına dayanarak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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

Pediyatrik hastalar: Pediyatrik kanser popülasyonunda AFINITOR kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

İrk: Benzer karaciğer fonksiyonlarına sahip Japon ve Batılı kanser hastalarında oral klerens değerleri benzer olmuştur. Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, siyah ırktan transplantasyon hastalarında oral klerens değerinin ortalama %20 daha yüksek olduğu görülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Everolimusun klinik öncesi güvenlilik profili sıçanlarda, farelerde, mini-domuzlarda, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Temel hedef organlar şunlardır: Birçok türde erkek ve dişi üreme sistemleri (testiküler tübüler bozulma, epididimiste sperm içeriğinin azalması ve uterus atrofisi), sıçanlarda ve farelerde akciğerler (alveolar makrofajlarda artış), maymun ve mini-domuzlarda pankreas (ekzokrin hücrelerinin 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 enfeksiyonu, mini-domuzların gastrointestinal kanalında koksidiyozis, 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 fütusta toksik etki göstermiştir. Everolimus sıçanlarda, terapötik düzeyin altındaki sistemik maruziyet düzeylerinde, embriyo/ fetotoksositeye 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 embriyotoksosite kaçınılmaz olmuştur.

İlgili genotoksosite sonlanım noktalarını kapsayan genotoksosite çalışmaları, klastojenik veya mutajenik aktiviteye dair herhangi bir kanıt göstermemiştir. Everolimusun 2 yıla kadar uygulanması, farelerde ve sıçanlarda, tahmini klinik maruziyetin sırasıyla 3,9 ve 0,2 katına karşılık gelen en yüksek dozlara kadar herhangi bir onkojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz (sığır kaynaklı)

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Krospovidon

Hidroksipropil metilselüloz

Magnezyum stearat

Butilhidroksitoluen

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PA/AL/PVC blisterler

Ambalaj büyüklüđü: 30, 60 ve 90 tablet içeren blister ambalaj

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım rnleri San. ve Tic. A.ř.

Kavacık / Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

130/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

21.01.2011 / -

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ: