

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AFINITOR 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus 5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 4.90 mg

Susuz laktoz 143.75 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila sarımsı, kenarı eğimli, çentiksiz uzun tabletlerdir. Tabletlerin bir yüzünde "5", diğer yüzünde "NVR" yazılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AFINITOR,

- Hastalığı VEGF (Vasküler Endotelyal 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, iyi differansiye pankreatik nöroendokrin tümörü bulunan, daha önce somatostatin ve kemoterapi uygulanmış olan hastalarda 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.

Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görülmesi durumunda doz değişikliği yapılabilir. AFINITOR dozu azaltılması ve/veya AFINITOR tedavisine geçici ara verilmesi (örneğin bir hafta) gerekebilir. Eğer doz azaltılması gerekliyse, önerilen doz, daha önce uygulanan dozdan yaklaşık % 50 daha düşük bir günlük dozdur. (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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	Doz ayarlama ² ve advers etki yönetimi önerileri
Bulaşıcı olmayan pnömoni	Derece 1	Doz ayarlaması gerekmez. Uygun şekilde takip başlatılır.
	Derece 2	Tedaviye ara vermek düşünülebilir, enfeksiyon elenir, semptomlar Derece 1 ve altına düşene kadar kortikosteroidler ile tedavi edilmesi düşünülebilir. AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda devam edilir. Eğer 4 hafta içinde iyileşme görülmezse tedavi durdurulur.
	Derece 3	AFINITOR tedavisi durdurulur, enfeksiyon elenir, semptomlar Derece 1 ve altına düşene kadar kortikosteroidler ile tedavi edilmesi düşünülebilir. AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda devam edilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi durdurulur, enfeksiyon elenir, kortikosteroidler ile tedavi edilmesi düşünülebilir.
Stomatit	Derece 1	Doz ayarlaması gerekmez. Günde birkaç kez alkolsüz veya tuzlu su (%0.9) ağız gargarası verilir.
	Derece 2	Derece 1 ve altına kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine aynı dozda devam edilir. Eğer Derece 2 stomatit tekrar görülürse Derece 1 ve altına kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda devam edilir. Topikal kortikosteroid (triamsinolon ağız patı) içeren veya içermeyen topikal analjezik ağız tedavileri (benzokain, butil aminobenzoat, tetrakain hidroklorür, metol veya fenol) uygulanır ³ .
	Derece 3	Derece 1 ve altına kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda devam edilir. Topikal kortikosteroid (triamsinolon ağız patı) içeren veya içermeyen topikal analjezik ağız tedavileri (benzokain, butil aminobenzoat, tetrakain hidroklorür, metol veya fenol) uygulanır ³ .
	Derece 4	AFINITOR tedavisi kesilir ve stomatit uygun şekilde tedavi edilir.
Diğer hematolojik olmayan toksisiteler (metabolik olaylar hariç)	Derece 1	Toksisite tolere edilebilirse doz ayarlamasına gerek yoktur. Uygun medikal tedavi başlatılır ve gözlemlenir.
	Derece 2	Toksisite tolere edilebilirse doz ayarlamasına gerek yoktur. Uygun medikal tedavi başlatılır ve gözlemlenir. Eğer toksisite tolere edilemeyecek seviyeye gelirse, Derece 1 ve altına iyileşme olana kadar doz geçici olarak düşürülür. AFINITOR tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. Eğer Derece 2 toksisite tekrar ederse, Derece 1 ve altına iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece 1 ve altına iyileşme olana kadar doz geçici olarak düşürülür. Uygun medikal tedavi başlatılır ve gözlemlenir.

		AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda tekrar başlanır.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi kesilir, uygun medikal tedavi başlatılır ve gözlemlenir.
Metabolik olaylar (ör. Hiperglisemi, dislipidemi)	Derece 1	Doz ayarlaması gerekli değildir. Uygun medikal tedavi başlatılır ve gözlemlenir.
	Derece 2	Doz ayarlaması gerekli değildir. Uygun medikal tedavi uygulanır ve gözlemlenir.
	Derece 3	Tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine daha düşük bir dozda tekrar başlanır. Uygun medikal tedavi uygulanır ve gözlemlenir.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi kesilir, uygun medikal tedavi başlatılır ve gözlemlenir.

¹ Şiddet dereceleri: 1=hafif semptomlar, 2=orta dereceli semptomlar, 3=şiddetli semptomlar, 4=yaşamı tehdit edici semptomlar

² eğer doz düşürülmesi gerekiyorsa, önerilen doz önceden uygulanan dozun yaklaşık %50'sidir.

³ stomatitisin yönetiminde hidrojen peroksit, iyot ve kekik türevi ajanları kullanmaktan kaçınınız; bunlar ağız ülserlerini kötüleştirebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi klinik yarar gözlemlendiği 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 Farmakolojik özellikler).

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.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5 Farmakolojik özellikler).

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 de dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil) AFINITOR kullanan hastaların %12'sinde tanımlanmıştır (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. Hastalara yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmeleri söylenmelidir.

Bulaşıcı olmayan pnömoniyeye işaret eden radyolojik değişikliklerin geliştiği ve birkaç semptomun gözlemediği ya da herhangi bir semptomun gözlenmediği hastalar doz ayarlaması yapmadan AFINITOR tedavisine devam edebilirler.

Eğer semptomlar orta şiddetteyse (derece 2), semptomlarda iyileşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Tedaviye yeniden 5 mg'lık günlük doz ile başlanır.

Semptomların şiddetli olduğu vakalarda (derece 3 veya 4) AFINITOR tedavisi durdurulmalıdır; klinik semptomlar çözülene kadar kortikosteroid kullanımı düşünülebilir. Bireysel klinik koşullara bağlı olarak, daha önce uygulanan dozdan yaklaşık % 50 daha düşük günlük dozda olmak üzere AFINITOR tedavisine yeniden başlanabilir. (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – Tablo 1).

Enfeksiyonlar:

AFINITOR'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). AFINITOR tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar (aspergilloz ya da kandidiyaz) ve Hepatit B virüsünün reaktivasyonu da dahil olan viral enfeksiyonlar gibi lokalize ve sistemik enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonların bazıları şiddetlidir (örn. solunum veya karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır) ve nadiren ölüme yol açabilmektedir. Hekimler ve hastalar, artan enfeksiyon riski karşısında dikkatli olmalı, AFINITOR kullanılırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat etmeli ve bir enfeksiyon tanısı konulursa derhal uygun tedaviyi hızlı bir şekilde başlatmalıdırlar. AFINITOR ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – Tablo 1).

Önceden var olan enfeksiyonlar, AFINITOR ile tedaviye başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve tam olarak iyileşmelidir. İnvaziv sistemik mantar enfeksiyonu teşhis edildiği takdirde AFINITOR tedavisi derhal ve kalıcı olarak kesilmeli ve hasta uygun antifungal tedavi ile tedavi edilmelidir.

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).

Oral ülserler:

AFINITOR ile tedavi edilen hastalarda ağız ülserleri, stomatit ve oral mukozit gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu tip durumlarda topikal tedaviler önerilmektedir; diğer yandan alkol ya da peroksit içeren gargaralardan kaçınılmalıdır; çünkü bunlar durumu daha da ağırlaştırabilir. Fungal enfeksiyon tanısı konulmadıkça antifungal ajanlardan kaçınılmalıdır. (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Böbrek yetmezliği olayları:

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

Pulmoner emboli:

Pulmoner emboli bildirilmiş ve acil bir güvenlilik izlemi olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvar testleri

Böbrek fonksiyonu:

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

Kan glukozu ve lipidleri:

Klinik çalışmalarda hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). AFINITOR tedavisi başlatılmadan önce ya da başlatıldıktan sonra düzenli olarak açlık serum glukoz düzeyinin takip edilmesi önerilmektedir. Bir hastada AFINITOR tedavisi başlatılmadan önce optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır.

Hematolojik parametreler:

Klinik çalışmalarda haemoglobin, lenfosit, nötrofil ve trombosit düzeylerinde azalma bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). AFINITOR tedavisi başlatılmadan önce ya da başlatıldıktan sonra düzenli olarak tam kan sayımı takibi önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Everolimus 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 Farmakokinetik özellikler).

Potansiyel yarar riskten ağır basmadıkça, şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda everolimusun kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Yara iyileşmesi komplikasyonları:

Yara iyileşmesinde bozulma AFINITOR'u da içeren rapamisin yan ürünlerine ait bir sınıf etkisidir. Ameliyat tarihine yakın bir periyotta AFINITOR'un kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Karsinoid tümörler:

Randomize, çift kör, çok merkezli bir klinik çalışmada, karsinoid tümörlü hastalarda AFINITOR ile depo oktreotid ve plasebo ile depo oktreotid karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmada, primer etkinlik sonlanım noktası (progresyonsuz sağkalım [PFS]) ve genel sağkalım (GS) ara analizinde sayısal olarak plasebo ve depo oktreotid kola karşı üstünlük elde edilememiştir. Bu nedenle, karsinoid tümörü olan hastalarda AFINITOR güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Aşılar:

AFINITOR tedavisi esnasında canlı aşıların kullanımından ve canlı aşı uygulanmış kişilerle yakın temastan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Laktoz:

Tabletler laktoz içerir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon 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) substratı ve orta düzeyde bir inhibitördür. Everolimusun emilim ve takip eden eliminasyonu, CYP3A4 ve/veya PgP'yi etkileyen ürünlerden etkilenebilir. Bu nedenle CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein (PgP) inhibitörleri ile ilacı eşzamanlı olarak uygulamaktan kaçınılmalıdır. Orta derecede güçlü CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörü veya indükleyicisi ile ilacı eş zamanlı olarak uygulamaktan kaçınılamazsa, AFINITOR için öngörülen eğri altı alan (EAA) değerine göre doz ayarlamaları dikkate alınmalıdır.

Güçlü CYP3A4 inhibitörü ile eşzamanlı tedavi everolimus plazma konsantrasyonlarında önemli ölçüde artışla sonuçlanmaktadır. Bu durumda doz uygulaması tavsiyelerine izin verecek yeterli veri mevcut değildir. Bu nedenle, AFINITOR ve güçlü inhibitörlerin eş zamanlı tedavisi önerilmemektedir.

AFINITOR, ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, dar bir 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 ile birlikte alınıyorsa, hasta, oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilmiş istenmeyen etkiler açısından takip edilmelidir.

İn vitro olarak everolimus, CYP3A4'ün kompetitif inhibitörü ve CYP2D6'nın bir inhibitörüdür.

Bilinen ve teorik olarak seçilmiş CYP3A4 ve PgP'nin inhibitör ve indükleyicileri ile ilgili etkileşimleri aşağıda listelenmektedir.

Everolimusun kan konsantrasyonlarını arttırabilecek CYP3A4 ve PgP inhibitörleri:

CYP3A4 ya da PgP inhibitörleri olan maddeler everolimus metabolizmasını azaltarak veya bağırsak hücrelerinden everolimusun dışarı atılma oranını düşürerek everolimusun kandaki konsantrasyonunu arttırabilir.

Güçlü CYP3A4 ya da PgP inhibitörleri ile yapılan eşzamanlı tedavilerden (Örn: ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, nefazodon, atazanavir, sakonavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, klaritromisin ve telitromisin) mümkün olduğu durumlarda kaçınılmalıdır. Ketokonazol maddesi dışındakilerle etkileşimi çalışılmamış olup eş zamanlı tedavilerde everolimus konsantrasyonunda büyük bir artış beklenmektedir.

Ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ve PgP inhibitörü) ile birlikte uygulandığında, everolimusa maruziyet oranlarında anlamlı bir artış (C_{maks} ve EAA sırasıyla 4.1 (2.6-7.0) ve 15.3 (aralık 11.2-22.5) kat artmıştır) gözlenmiştir.

Orta derecede güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya PgP inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmadığı durumlarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar orta derecede güçlü bir CYP3A4 veya PgP inhibitörünün eş zamanlı uygulamasını gerektiriyorsa, dozun günde 5 mg veya gün aşırı 5 mg'a azaltılması düşünülebilir. Ancak, bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri mevcut değildir. Gönüllüler arası çeşitlilik nedeniyle önerilen doz ayarlamaları tüm bireylerde optimum düzeyde olmayabilir, bu nedenle yan etkilerin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

- Eritromisin (Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörü ve PgP inhibitörü; C_{maks} ve EAA sırasıyla 2.0 (aralık 0.9-3.5) ve 4.4 (aralık 2.0-12.6) kat artmıştır).
- Verapamil (Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörü ve PgP inhibitörü; C_{maks} ve EAA sırasıyla 2.3 (aralık 1.3-3.8) ve 3.5 (aralık 2.2-6.3) kat artmıştır).
- Oral Siklosporin (Orta düzeyde CYP3A4 substratı ve PgP inhibitörü; C_{maks} ve EAA sırasıyla 1.8 (aralık 1.3-2.6) ve 2.7 (aralık 1.5-4.7) kat artmıştır).

Everolimusun kandaki düzeylerini arttırdığı bilinen diğer orta düzeyli CYP3A4 ya da PgP inhibitörleri, antifungal ajanlar (örn: flukonazol) ve kalsiyum kanalı blokörleri (örn: diltiazem), amprenavir, fosamprenavir ve aprepitanttır.

Everolimus tedavisi sırasında, sitokrom P450 ve PgP'yi etkilediği bilinen greylift, greylift suyu, tropikal yıldız meyva, turunç (Seville orange) ve CYP3A4 veya PgP'yi etkileyen diğer yiyeceklerden kaçınılmalıdır.

CYP3A4 ve/veya PgP substratlarının varlığında veya yokluğunda uygulandığında, günde bir kez 10 mg veya 5 mg'lık dozla tedaviyi takiben everolimus C_{min} değerinde herhangi bir farklılık belirgin olmamıştır.

PgP inhibitörleri varlığı veya yokluğunda zayıf CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı olarak uygulanması 10 mg veya 5 mg'lık doz rejimi ile tedaviyi takiben everolimus C_{min} değerinde belirgin bir etkiye sahip bulunmamıştır.

Everolimusun kan konsantrasyonlarını azaltabilecek CYP3A4 ve PgP indükleyicileri:

CYP3A4 ya da PgP aktivitesini indükleyen maddeler, everolimus metabolizmasını arttırarak ya da everolimusun bağırsak hücrelerinden atılmasını hızlandırarak everolimusun kandaki konsantrasyonlarını düşürebilir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Hastada güçlü bir CYP3A4 indükleyicisinin kullanılması gerekiyorsa, AFINITOR dozunda indükleyicinin başlatılmasından sonra 4. ve 8. günde uygulanan 5 mg'lık artışlarla, günde 10 mg'dan günde 20 mg'a bir artış düşünülmelidir. AFINITOR'un bu dozunun EAA'yı, indükleyiciler olmadan gözlenen aralığa getireceği öngörülmektedir. Ancak, bu doz ayarlaması ile elde edilen herhangi bir klinik veri mevcut değildir. İndükleyici ile tedavi bırakılırsa, AFINITOR dozu eş zamanlı uygulamanın başlangıcından önce kullanılan doza döndürülmelidir.

8 gün boyunca günde 600 mg rifampisin (bir CYP3A4 ve PgP indükleyicisi) ile ön tedavi uygulanmış sağlıklı gönüllülere, tek doz everolimus uygulandığında, everolimusun oral doz klerensi 3 kat artmış, C_{maks} ve EAA sırasıyla % 58 (aralık %10-70) ve % 63 (aralık %0-80) azalmıştır.

Everolimus metabolizmasını hızlandıran ve everolimusun kandaki düzeylerini düşüren diğer CYP3A4 indükleyici ajanlar; rifabutin, sarı kantaron (St. John's Wort (Hypericum perforatum)), antikonvülsanlar (örn: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) ve anti HIV ajanlarıdır (örn: efavirenz, nevirapin).

Sarı kantaron (Hypericum perforatum) içeren preparatlar everolimus ile tedavi sırasında kullanılmamalıdır.

Diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri: Kortikosteroidler (örn: deksametazon, prednizon, prednizolon.)

Plazma konsantrasyonları everolimus tarafından değiştirilebilecek ilaçlar:

İn vitro bulgulara göre 10 mg'lık oral dozlardan sonra elde edilen sistemik konsantrasyonların PgP, CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonu yapması olası değildir. Ancak, bağırsaklardaki CYP3A4 ve PgP inhibisyonu hariç tutulamaz; böylece everolimus CYP3A4 ve/veya PgP substratları olan eş zamanlı uygulanan ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir.

Everolimus ve depo oktreotidin eşzamanlı olarak uygulanması, oktreotid C_{min} değerini 1.47'lik (% 90 GA: 1.32 ila 1.64) geometrik ortalama oranıyla (everolimus/plasebo) artırmış olup, bu durumun ilerlemiş nöroendokrin tümörleri olan hastalarda everolimusa etkililik yanıtı üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri saptanamamıştır.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, bir oral midazolam (CYP3A4 substratı) dozunun everolimusla eşzamanlı uygulanması midazolam C_{maks} 'ında %25'lik bir artışa ve midazolam $EAA_{(0-sons)}$ 'sinde %30'luk bir artışa neden olmuştur; diğer yandan, midazolamın metabolik $EAA_{(0-sons)}$ oranı (1-hidroksi-midazolam/midazolam) ve terminal $t_{1/2}$ değeri etkilenmemiştir. Bu durum, midazolama artmış maruziyetin, her iki ilaç aynı anda alındığında everolimusun gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerinden kaynaklandığına işaret etmektedir.

Aşılar:

Aşılarla verilen immün yanıt etkilenebilir ve bu nedenle AFINITOR ile yapılan tedavi sırasında aşılamanın etkisi azalabilir. AFINITOR ile yapılan tedavi sırasında canlı aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Canlı aşılarla 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 kadınlara, AFINITOR tedavisi sırasında ve bu tedavinin durdurulmasını izleyen 8 hafta boyunca çok etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir. AFINITOR'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Everolimusun deney hayvanlarında gebelik ve /veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Gebe kadınlarda kullanımına ait yeterli bilgi yoktur.

AFINITOR'un, gebelik döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Everolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun sütle atıldığını göstermektedir. AFINITOR kullanan kadınlar, bu nedenle bebeklerini emzirmemelidir

Üreme yeteneği/Fertilite

Everolimusun kadın ve erkek hastalarda infertiliteye sebebiyet verme potansiyeli bilinmemektedir ancak kadın hastalarda amenore (sekonder amenore ve diğer menstrual bozukluklar) ve lüteinizan hormon (LH)/folikül stimülan hormon (FSH) oran dengesizliği gözlemlenmiştir.

Klinik olmayan bulgulara göre, AFINITOR ile yapılan tedavi erkek ve dişi fertilitelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. Hastalara AFINITOR ile tedavi sırasında yorgunluk ve baş dönmesi hissetmeleri halinde araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları ile ilgili bilgiler başlıca iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmayı temel almaktadır:

- RADIANT-3 (CRAD001C2324): İlerlemiş pankreatik nöroendokrin tümörleri olan hastalarda AFINITOR artı en iyi destek tedavisi. Toplamda 63 hasta (%30.9), ≥ 52 hafta boyunca 10 mg/gün everolimusa maruz kalmıştır. Çalışmadan kalıcı olarak ayrılmayla sonuçlanan yan etkilerin görülme oranı everolimus ve plasebo gruplarında sırasıyla %13.7 ve %2.0 olmuştur. Körlenmiş çalışma tedavisinin medyan süresi AFINITOR kullanan hastalar için 37.8 hafta ve plasebo kullananlar için 16.1 haftadır.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): İlerlemiş renal hücreli karsinomu olan hastalarda AFINITOR artı en iyi destek tedavisi. Toplamda 165 hasta ≥ 4 ay boyunca 10 mg/gün everolimusa maruz kalmıştır. Çalışmadan kalıcı olarak ayrılmayla sonuçlanan yan etkilerin görülme oranı everolimus ve plasebo gruplarında sırasıyla % 7 ve % 0 olmuştur. Çoğu yan etkinin şiddeti 1. veya 2. derece olmuştur. Körlenmiş çalışma tedavisinin medyan süresi AFINITOR kullanan hastalar için 141 gün ve plasebo kullananlar için 60 gündür.

En yaygın 3. ve 4. derece advers reaksiyonların (en az 1 faz III çalışmada insidans $\geq 2\%$) anemi, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, stomatit, hiperglisemi, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni, hipofosfatemi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve pnömoni olduğu bildirilmiştir.

Aşağıda en az 1 faz III çalışmada AFINITOR 10 mg/gün alan hastalarda, ortaya çıkan advers reaksiyonların insidansı rapor edilmiştir. Aşağıdaki 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 içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiliğe göre sıralanarak sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar^{a,*}

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni

Yaygın: Lökopeni, lenfopeni, nötropeni

Yaygın olmayan: Saf kırmızı hücre aplazisi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, anoreksi

Yaygın: Diabetes mellitus, hipofosfatemi, hipokalemi, hiperlipidemi, hipokalsemi, dehidrasyon

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Disguzi, baş ağrısı
Yaygın olmayan: Aguzi

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit, göz kapağı ödemi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Konjestif kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hemoraji^b
Yaygın olmayan: Flushing

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Pnömoni^c, dispne, burun kanaması, öksürük
Yaygın: Pulmoner embolizm, hemoptizi
Yaygın olmayan: Akut solunum yetmezliği sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit^d, ishal, mukozal enflamasyon, kusma, mide bulantısı
Yaygın: Ağız kuruması, abdominal ağrı, disfaji, dispepsi, ağız içi ağrı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Alanin transaminazda (ALT) artma, aspartat transaminazda (AST) artma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deri döküntüsü, deride kuruma, kaşıntı, tırnak bozukluğu
Yaygın: El ayak sendromu, eritem, deride pul pul dökülme, akne benzeri dermatit, tırnak kırılması, deri lezyonları, hafif alopesi
Yaygın olmayan: Anjioödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kreatininde artma, böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği dahil)*, proteinüri*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, asteni, periferik ödem, pireksi
Yaygın: Göğüs ağrısı,
Yaygın olmayan: Yara iyileşmesi bozulması

Laboratuvar bulguları:

Çok yaygın: Kiloda azalma

* "Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar" bölümüne bakınız.

^a "Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar" sistem organ sınıfı içerisindeki tüm istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Örneğin; pnömoni, sepsis ve izole fırsatçı enfeksiyon vakaları (ör; aspergillozis, kandidiyazis ve hepatit B (bkz.

bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler)).

^b RECORD-1 çalışmasında MedDRA sistemine uygun olarak “anoreksi” olarak raporlanmıştır.

^c Pnömoni, interstisiyal akciğer hastalığı, akciğer infiltrasyon, pulmoner alveolar kanama, akciğer toksisitesi ve alveoliti kapsamaktadır.

^d Stomatit ve aftöz stomatit ile ağızda ve dilde ülserleşmeyi içerir.

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar

Klinik çalışmalarda everolimus, ölümcül sonucu da içeren ciddi hepatit B reaktivasyonu vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonların reaktivasyonu, immünosupresan periyotları sırasında beklenen bir olaydır.

Klinik çalışmalar 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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 ilaçlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE10

Etki mekanizması

Everolimus, seçici bir mTOR (rapamisininin memeli hedefi) inhibitörüdür. mTOR, insanlarda görülen çok sayıda kanserde aktivitesi arttığı bilinen önemli bir serin treonin kinazdır. Everolimus, intraselüler bir protein olan FKBP-12’ye bağlanıp, bu protein ile, mTOR kompleksi-1 (mTORC1) aktivitesini inhibe eden bir kompleks oluşturur. mTORC1 sinyal yolağının inhibisyonu, 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 çalışmalar

Pankreas orijinli ilerlemiş nöroendokrin tümörlerin tedavisi:

RADIANT-3 (Çalışma CRAD001C2324) ilerlemiş pankreatik nöroendokrin tümörleri (pNET) olan hastalarda plasebo artı en iyi destek tedavisine (BSC) karşı AFINITOR artı en iyi destek tedavisine ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli bir faz III çalışma olup, medyan progresyonsuz sağkalım PFS’inde, PFS’de % 65’lik bir risk azalması (HR 0.35; % 95 GA

(GA: Güven aralığı): 0.27, 0.45; p<0.0001) ile sonuçlanan 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 2).

RADIANT-3 hastalığı son 12 ay içinde progresyon göstermiş ilerlemiş pNET'li hastaları kaydetmiştir. Hastalar önceki sitotoksik kemoterapi (evet/hayır) ve WHO performans durumuna (1 ve 2'ye karşı 0) göre sınıflandırılmıştır. Somatostatin analogları ile tedaviye BSC'nin bir parçası olarak izin verilmiştir.

Çalışma için birincil sonlanım noktası RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) ile değerlendirilen PFS'dir. Belirlenmiş radyolojik progresyondan sonra hastalar araştırmacı tarafından körlenmiştir: plaseboya randomize edilenler daha sonra açık etiketli AFINITOR kullanabilmiştir.

İkincil sonlanım noktaları güvenilirlik, objektif yanıt oranı ORR (tam yanıt oranı (CR) veya kısmi yanıt oranı (PR)), yanıt süresi ve genel sağkalım OS'yi içermektedir.

Toplamda 410 hasta AFINITOR 10 mg/gün (n=207) veya plasebo (n=203) kullanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Demografikler iyi dengelenmiştir (medyan yaş 58, % 55 erkek, % 78.5 Beyaz).

Tablo 2 RADIANT-3 Progresyonsuz Sağkalım bulguları

Analiz	N 410	AFINITOR	Plasebo	Tehlike Oranı (% 95 GA)	p-değeri**
		N=207	N=203		
		Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (% 95 GA)			
Araştırmacının radyolojik incelemesi		11.04 (8.41 ila 13.86)	4.60 (3.06 ila 5.39)	0.35 (0.27 ila 0.45)	<0.0001
Merkezi Radyolojik İnceleme		13.7 (11.2 ila 18.8)	5.7 (5.4 ila 8.3)	0.38 (0.28 ila 0.51)	<0.001
Bağımsız radyolojik inceleme*		11.40 (10.84 ila 14.75)	5.39 (4.34 ila 5.55)	0.34 (0.26 ila 0.44)	<0.0001
* Araştırmacının radyolojik incelemesi ve merkezi radyolojik inceleme arasındaki uyumsuz değerlendirmeler açısından kararı içerir					
** Katmanlı log-rank testinden tek taraflı p değeri					
GA: Güven aralığı					

On sekiz aylık PFS oranları AFINITOR tedavisi için % 34.2 iken, plasebo için % 8.9'dur.

RADIANT-2 (Çalışma CRAD001C2325) başlıca gastrointestinal veya akciğer orijinli ilerlemiş nöroendokrin tümörleri (karsinoid tümör) olan hastalarda plasebo artı depo oktreotide (Sandostatin LAR®) karşı AFINITOR artı depo oktreotide ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli bir faz III çalışma olup, medyan PFS'de (11.33 aya karşı 16.43 ay; HR 0.77; % 95 GA: 0.59 ila 1.00; p=0.026) primer PFS'de % 23'lük bir risk azalması ile sonuçlanan 5.1 aylık bir uzama ile plaseboya karşı AFINITOR'un klinik faydasına ilişkin kanıtlar sağlamıştır.

Birincil sonlanım noktası RECIST ile değerlendirilen PFS'dir. Belgelenmiş radyolojik progresyondan sonra hastalar araştırmacı tarafından körlenmiştir: plaseboya randomize edilenler daha sonra açık etiketli AFINITOR kullanabilmiştir.

İkincil sonlanım noktaları güvenlilik, en iyi genel yanıt, yanıt süresi ve genel sağkalımı içermektedir.

Bilgi verici sansürleme ve iki tedavi kolundaki dengesizlikler açısından düzeltilmiş bağımsız radyolojik inceleme için yapılan ilave analizler everolimusun lehine bir tedavi etkisini göstermiştir. Tedavi kolları arasındaki dengesizlikler açısından daha fazla düzeltme yapılmış çok değişkenli analizin bulguları 0.73 değerinde bir HR ortaya koymuştur (% 95 GA 0.56 ila 0.97). Sansürleme Ağırlıklarının Ters Olasılığı (IPWC) ile bir Cox modeli kullanılarak iki çalışma kolu arasındaki başlangıç özellikleri açısından dengesizlikler ve bilgi verici sansürleme açısından düzeltme yapılmıştır. IPCW analizden elde edilen hesaplanmış HR (% 95 GA) 0.60 (0.44 ila 0.84) olup, everolimus lehinedir.

On sekiz aylık PFS oranları everolimus tedavisi artı depo oktreotid (Sandostatin LAR®) için % 47.2 iken, plasebo artı depo oktreotid (Sandostatin LAR®) için % 37.4'dür.

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 ilerlemenin olduğu, metastatik renal hücreli karsinom hastalarında, en iyi destekleyici bakımla birlikte 10 mg/gün AFINITOR ve plasebonun karşılaştırıldığı, faz III, uluslararası, çok merkezli, randomize çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bevacizumab ve interferon-alfa ile ön tedaviye izin verilmiştir. Hastalar, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) prognostik puanına (olumlu-, orta-, kötü-risk grupları) ve daha önce uygulanan antikanser tedavisine göre (daha önce 1'e karşılık 2 VEGFR-TKI) sınıflandırılmıştır.

RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) kullanılarak belgelenen ve körlenmiş, bağımsız bir merkezi gözden geçirme ile değerlendirilen ilerlemenin olmadığı sağkalım birincil sonlanım noktasıdır. İkincil sonlanım noktaları, güvenlilik, objektif tümör yanıt oranı, genel sağkalım, hastalıkla bağlantılı semptomlar ve yaşam kalitesini kapsamaktadır. Radyolojik olarak ilerleme belgelendikten sonra, araştırmacı tarafından hastaların körlüğü kaldırılabilir: plaseboya randomize edildiği belirlenen hastalara açık etiketli AFINITOR 10 mg/gün uygulanabilir. Bağımsız Veri İzleme Komitesi, ikinci ara analizde, birincil sonlanım noktasına ulaşıldığına karar vererek çalışmanın sonlandırılmasını önermiştir.

Toplamda 416 hasta 2:1 oranda AFINITOR (n=277) ya da plasebo (n=139) alacak şekilde randomize edilmiştir. Demografik veriler oldukça dengelidir (birleştirilmiş medyan yaş [61; aralık 27 - 85], %78 erkek, %88 Beyaz ırk, daha önceki VEGFR-TKI terapilerinin sayısı [1 tedavi: % 74, 2 tedavi: %26]).

Planlanmış bir analizden elde edilen bulgular, birincil sonlanım noktası (ilerlemenin olmadığı sağkalım) açısından AFINITOR'un plasebodan üstün olduğunu (sağkalım değeri sırasıyla 4.9 ay ve 1.9 ay) göstermiştir; ilerleme ya da ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme (%67) meydana gelmiştir.

Altı aylık PFS oranları plasebo için % 9 değerine kıyasla AFINITOR için %36 olarak saptanmıştır.

AFINITOR alan hastaların 5 tanesinde (% 2) doğrulanmış objektif tümör yanıtları gözlenmiştir; plasebo alanların hiçbirisinde bu yanıtlar gözlenmemiştir. Bu nedenle ilerlemenin olmadığı sağkalım avantajı temelde, hastalık stabilizasyonunun olduğu popülasyonu temsil etmektedir (bu grup, AFINITOR ile tedavi edilenlerin %67'sine tekabül etmektedir).

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 doruk everolimus konsantrasyonlarına (C_{maks}) açıklık durumunda ya da hafif, yağ içermeyen bir öğün ile birlikte, günlük 5 ve 10 mg everolimus uygulamasından sonra 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 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'yı %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 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.

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: Bir tekli oral dozun kullanıldığı everolimus çalışmasında, normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere göre bozulmuş karaciğer fonksiyonuna sahip 34 gönüllüde AFINITOR'un güvenlilik, tolerabilite ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir. 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 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.

Maruziyet-yanıt ilişkileri: İleri evre pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalarda zamana göre normalize edilmiş everolimus C_{min} değerinin ((çalışma başlangıcından olay - hastalık progresyonu veya ölüm gibi bir progresyonsuz sağ kalım olayı - zamanına kadar C_{min} -zaman eğrisi altındaki alan/(çalışma başlangıcından olaya kadar geçen süre) şeklinde tanımlanır) daha yüksek olması ile birlikte daha uzun progresyonsuz sağ kalım düşündüren bir eğilim belirgin olmuştur (İleri evre pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalar için risk oranı 0.73; 95% GA (Güven aralığı): 0.50 - 1.08 ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalar için risk oranı 0.66; 95% GA: 0.40 - 1.08). İleri evre pNET ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalarda Everolimus C_{min} değeri

tümör büyüklüğündeki azalma olasılığını 5ng/ml'ye ile 10 ng /ml'ye maruziyet değişikliği için sırasıyla 1.62 ve 1.46 ihtimaller oranı ile etkilemiştir (p<0.001).

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, epididimite 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 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 ≥ 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/ 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.

0.15 mg/kg/gün kadar düşük dozlarda yapılan juvenil sıçan toksisitesi çalışmasında sistemik toksisite azalmış kilo alımı ve besin tüketimini ve tüm dozlarda bazı gelişimsel özelliklerde gecikmeyi, doz uygulaması kesildikten sonra tam ve kısmi iyileşme ile içermiştir. Sıçana özgü mercek bulgularının haricinde (genç hayvanların daha duyarlı olduğu görülen), günde 0.5 ila 5 mg/kg'lık dozlarda yetişkin hayvanlara kıyasla juvenil hayvanlarda everolimusun advers etkilerine duyarlılık açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 4 hafta boyunca 0.5 mg/kg/güne kadar olan dozlarda juvenil maymunlarda ilgili toksisite belirgin olmamıştır.

İlgili genotoksosite sonlanım noktalarının değerlendirildiği genotoksosite çalışmalarında, hiçbir klastojenik ya da mutajenik etkiye rastlanmamıştır. Sıçanlara ve farelere 2 yıla kadar everolimus

uygulamasý, 10 mg'lık günlük dozdan hesaplanan klinik maruziyetin 4.3 ve 0.2 katýna tekabül eden en yüksek dozlarda bile herhangi bir onkojenik etki meydana getirmemiřtir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz
Laktoz monohidrat
Krospovidon
Hidroksiopropil metilselüloz
Magnezyum stearat
Butilhidroksitoluen (E321)

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur

6.3 Raf mr

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 nitelięi ve içerięi

PA/AL/PVC blisterler
Ambalaj büyüklüęü: 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 Yönetmelięi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis rnleri
34912 Kurtköy-İstanbul
Tel: 0 216 560 10 00
Fax: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI:

130/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

21.01.2011 / -

10. KÜB'N YENİLEME TARİHİ:

14.12.2013