

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EVAXMUS 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 19,6 mg

Susuz laktoz 277,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz, oblong, düz, kenarı eğimli tabletlerdir. Tabletlerin bir yüzünde "EV", diğer yüzünde "10" baskılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EVAXMUS,

- 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 eksemestanla birlikte progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

EVAXMUS 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 advers reaksiyonların görülmesi durumunda EVAXMUS dozunun azaltılması ve/veya EVAXMUS 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.

EVAXMUS 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	Şiddeti¹	EVAXMUS Doz Ayarlama
Enfeksiyöz olmayan pnömoni	Derece 2	Semptomlar Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar tedaviye ara vermek düşünülebilir. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg 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. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer Derece 3 toksisite tekrar görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	EVAXMUS tedavisi sonlandırılır.
Stomatit	Derece 2	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine aynı dozda devam edilir. Eğer Derece 2 stomatit tekrar görülürse Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar tedavi geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	EVAXMUS 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 EVAXMUS tedavisi geçici olarak kesilir. EVAXMUS tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. Eğer Derece 2 toksisite tekrar ederse, Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar EVAXMUS tedavisi kesilir. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer Derece 3 toksisite tekrar görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	EVAXMUS tedavisi sonlandırılır.
	Derece 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.

Advers etki	Şiddeti¹	EVAXMUS Doz Ayarlama
Metabolik olaylar (örn. Hiperglisemi, dislipidemi)	Derece 3	Tedavi geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	EVAXMUS tedavisi sonlandırılır.
Trombositopeni	Derece 2 (<75, ≥50x10 ⁹ /L)	Derece ≤1 (≥75x10 ⁹ /L) düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine aynı dozda devam edilir.
	Derece 3&4 (<50x10 ⁹ /L)	Derece ≤1 (≥75x10 ⁹ /L) düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
Nötropeni	Derece 2 (≥1x10 ⁹ /L)	Doz ayarlaması gerekli değildir.
	Derece 3 (<1, ≥0,5x10 ⁹ /L)	Derece ≤2 (≥1x10 ⁹ /L) düzeyine iyileşme olana kadar EVAXMUS tedavisi kesilir. EVAXMUS tedavisine aynı dozda tekrar başlanır.
	Derece 4 (<0,5x10 ⁹ /L)	Derece ≤2 (≥1x10 ⁹ /L) düzeyine iyileşme olana kadar EVAXMUS tedavisi kesilir. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
Febril nötropeni	Derece 3	Derece ≤2 (≥1,25x10 ⁹ /L) düzeyine iyileşme olana kadar ve ateş geçinceye kadar EVAXMUS tedavisi kesilir. EVAXMUS tedavisine günde 5 mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	EVAXMUS tedavisi sonlandırılır.

¹Derecelendirme 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:

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

Tabletleri yutamayan hastalar için EVAXMUS 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.

EVAXMUS, 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 ketakonazol, 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, EVAXMUS dozu günlük 2,5 mg'a azaltılmalıdır. Azaltılmış EVAXMUS dozunun AEE inhibitör yokluğunda gözlenen aralığa düzeleceği öngörülmektedir. EVAXMUS dozunda hasta toleransı temelinde 2,5 mg'dan 5 mg'a artırma düşünülebilir. Orta güçte inhibitör bırakılırsa, EVAXMUS dozu artırılmadan önce yaklaşık 2 ila 3 günlük bir arınma periyoduna izin verilmelidir. Orta güçte inhibitör bırakılırsa, EVAXMUS dozu orta güçte CYP3A4/PgP inhibitörü başlatılmadan önce kullanılan doza döndürülmelidir.

Greyfurt, greyfurt 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 EVAXMUS dozu 5 mg'lık veya daha düşük artırımlarla iki katına çıkarılmalıdır. EVAXMUS dozunun, farmakokinetik veriler temelinde AEE'yi indükleyici yokluğunda gözlenen aralığa düzeltereği öngörülmektedir. Bununla birlikte güçlü CYP3A4/PgP indükleyicilerini kullanan hastalarda bu doz düzenlemesine ilişkin bir klinik veri bulunmamaktadır. Güçlü indükleyici bırakılırsa, EVAXMUS 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:

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

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5).

4.3. Kontrendikasyonlar

EVAXMUS, 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

Enfeksiyöz olmayan pnömoni

Enfeksiyöz olmayan pnömoni, EVAXMUS da dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil), everolimus kullanan hastaların %19'unda 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 enfeksiyöz, neoplastik ya da diğer tıbbi olmayan nedenlerin olasılık dışı bırakıldığı hastalarda enfeksiyöz olmayan pnömoni tanısı düşünülmelidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoninin ayırt edici tanısında *pneumocystis jirovecii (carinii)* pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyonlar ekarte edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 – Enfeksiyonlar). Hastalara yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmeleri söylenmelidir.

Enfeksiyöz olmayan pnömoniye işaret eden radyolojik değişikliklerin geliştiği ve birkaç semptomun gözlemediği ya da herhangi bir semptomun gözlenmediği hastalar doz ayarlaması yapmadan EVAXMUS tedavisine devam edebilirler. Eğer semptomlar orta şiddetteyse (derece 2) ya da şiddetliyse (derece 3) klinik semptomlarda iyileşme sağlanana kadar kortikosteroid tedavisi uygulanabilir.

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

Enfeksiyonlar

EVAXMUS'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). EVAXMUS tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar (aspergiloz ya da kandidiyaz) veya *pneumocystis jirovecii (carinii)* pnömonisi 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.

Hekimler ve hastalar, artan enfeksiyon riski karşısında dikkatli olmalı, EVAXMUS kullanılırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat etmelidir. Bir enfeksiyon tanısı konulursa derhal uygun tedavi hızlı bir şekilde başlatmalı ve EVAXMUS ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 – Tablo 1).

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

Everolimus kullanmış olan hastalarda bazıları ölümle sonuçlanan *pneumocystis jirovecii (carinii)* pnömonisi 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 (örn., solunum bozukluğunun eşlik ettiği veya etmediği, solunum yollarında veya dilde şişme) açısından daha yüksek risk altında olabilirler (bkz. Bölüm 4.5).

Stomatit

EVAXMUS 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. Everolimus artı eksemestan ile tedavi edilen postmenopozal meme kanseri hastalarında yapılan tek kollu bir çalışma, ilk 8 hafta tedavisi sırasında gargara halinde verilen alkolsüz kortikosteroid oral çözeltilisinin stomatit insidansını ve ciddiyetini azaltabileceğini göstermektedir. (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, stomatit tedavisi, gargara olarak alkolsüz kortikosteroid oral çözeltilisi 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 ilaçlarla tedavi edilen hastalarda mantar enfeksiyonunun izlenmesi ve tedavisi önerilmektedir. Fungal enfeksiyon tanısı konulmadıkça antifungal ajanlardan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği olayları

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

Laboratuvar testleri

Böbrek fonksiyonu

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

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

Kan lipidleri

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

Hematolojik parametreler

Everolimus kullanan hastalarda hemoglobin, lenfosit, nötrofil ve trombosit düzeylerinde azalma bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). EVAXMUS 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 everolimus 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 EVAXMUS 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 EVAXMUS 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-glikoproteini (PgP) ile eş zamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Orta derecede güçlü CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörü ile eşzamanlı uygulamada dikkatli olunmalıdır. Eğer orta derecede güçlü CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörü veya indükleyicisi ile eşzamanlı uygulama yapılması gerekiyorsa, öngörülen EAA değerine dayalı olarak EVAXMUS dozunda ayarlama gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

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 EVAXMUS ve *kuvvetli* CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir.

EVAXMUS, ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, dar terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları ile kombinasyon halinde alınırken dikkatli olunmalıdır. Eğer EVAXMUS, dar terapötik indekse sahip oral 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 ayarlamasını destekleyecek klinik güvenilirliği ya da etkililiğine ait veriler henüz bulunmamaktadır.

Aşılar

EVAXMUS tedavisi esnasında canlı aşıların kullanımından ve canlı aşı uygulanmış kişilerle yakın temastan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Yara iyileşmesi komplikasyonları

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

Laktoz:

Tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Everolimus CYP3A4'ün bir substratı ve çoklu ilaç atım pompası P-glikoprotein (PgP) orta düzeyde bir substratı ve inhibitörüdür. Everolimusun emilim ve takip eden eliminasyonu, CYP3A4 ve/veya PgP'yi etkileyen ürünlerden etkilenebilir. *In vitro* 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} değeri değişiklik Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık)	Eşzamanlı uygulama ile ilgili öneriler
<i>Kuvvetli CYP3A4/PgP inhibitörleri</i>		
Ketakonazol	EAA ↑15,3 kat (aralık 11,2-22,5) C _{maks} ↑4,1 kat (aralık 2,6-7)	EVAXMUS ve kuvvetli inhibitörlerin eşzamanlı uygulanması önerilmez.
İtrakonazol, posakonazol,		

Etkileşime göre etkin madde	Etkileşim – Everolimus EAA/C _{maks} değeri değişikliği	Eşzamanlı uygulama ile ilgili öneriler
	Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık)	
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, EVAXMUS 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.
<i>Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri</i>		
Rifampisin	EAA ↓%63 (aralık %0-80) C _{maks} ↓%58	Potent CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı olarak kullanılmasından

Etkileşime göre etkin madde	Etkileşim – Everolimus EAA/C _{maks} değeri de değışiklik	Eşzamanlı uygulama ile ilgili öneriler
	Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık) (aralık %10-70)	
Deksametazon	İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir.	kaçınılmalıdır. Hastaya potent bir CYP3A4 indükleyicisinin eşzamanlı olarak uygulanması gerekirse, EVAXMUS dozunun, indükleyicinin başlatılmasından itibaren 4 ve 8. günlerde uygulanan 5 mg veya daha az artırmalarla günlük 10 mg'dan günlük 20 mg'a yükseltilmesi düşünölmelidir. Bu EVAXMUS dozunun EAA değerini indükleyiciler yokluğunda gözlenen aralıkta tutacağı öngörülmektedir. Ancak bu doz ayarlamasına ilişkin klinik veri yoktur. İndükleyici ile tedavi bırakılırsa, EVAXMUS dozu eşzamanlı uygulamanın başlatılmasından önce kullanılan doza döndürölmenden önce en az 3 ila 5 günlük (anlamli enzim deindüksiyonu için makul süre) bir arınma periyodu düşünölmelidir.
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 değıştirilebilecek ajanlar:

In vitro sonuçlara dayalı olarak, 10 mg'lık günlük oral dozların alınmasından sonra elde edilen sistemik konsantrasyon PgP, CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonunu olasılık dışı bırakmaktadır. Diğeryandan 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 oktreotidin eşzamanlı olarak uygulanması, oktreotid 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 anlamlı 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 olaylarda bir artış gözlenmemiştir. Eksemestan düzeylerindeki artışın etkililik ya da güvenlilik 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 EVAXMUS ile yapılan tedavi sırasında aşılanmanın etkisi azalabilir. EVAXMUS ile yapılan tedavi sırasında canlı aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Canlı aşılar örnekler: burun içi grip, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, oral polio, BCG, sarı humma, su çiçeği ve TY21a tifo aşıları.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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). EVAXMUS 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.

EVAXMUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

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, EVAXMUS ile yapılan tedavi erkek ve dişi fertilitelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EVAXMUS'un araç ve makine kullanımı üzerinde hafif ya da orta dereceli bir etkisi olabilir. Hastalara EVAXMUS ile tedavi sırasında yorgunluk ve baş dönmesi 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 beşi açık etiketli faz I ve faz II çalışmalar olan on klinik çalışmada everolimus ile tedavi edilen 2.672 hastanın birleştirilmiş verilerine dayanmaktadır.

En yaygın advers ilaç reaksiyonları (ADR) (insidansı $\geq 1/10$ olan ve araştırmacı tarafından tedaviyle ilişkili olduğundan şüphe duyulan) şunlar olmuştur (azalan sırada): stomatit, döküntü, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, bulantı, iştah azalması, anemi, disguzi, pnömonit, periferik ödem, hiperglisemi, asteni, kaşıntı, ağırlıkta azalma, hiperkolesterolemi, epistaksis, öksürük ve baş ağrısı.

En yaygın derece 3/4 ADR'ler (insidansı $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ olan ve araştırmacı tarafından tedaviyle ilişkili olduğundan şüphe duyulan), stomatit, anemi, hiperglisemi, enfeksiyonlar, yorgunluk, diyare, pnömonit, asteni, trombositopeni, nötropeni, 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, nütropeni, 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 hastalıkları

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

Yaygın olmayan: Baş, boyun ve göğüs bölgesinde kızarıklık ve sıcak basması, derin ven trombozu

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Pnömonit^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

Hepatobilyer 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: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, 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^c

Yaygın olmayan: Amenore^e

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, asteni, periferik ödem

Yaygın: Pireksi

Yaygın olmayan: Kalp dışı göğüs ağrısı, bozulmuş yara iyileşmesi

Araştırmalar

Çok yaygın: Ağırlık azalması

* “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, pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) ve hepatit B) ve seyrek olarak viral miyokardit içerir.

^bFarklı sitelerden tek tek listelenmemiş farklı kanama olaylarını içerir.

^cYaygın: pnömonit, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer infiltrasyonu, seyrek: alveolit, pulmoner alveolar hemoraji ve pulmoner toksisiteyi içerir.

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

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

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda everolimus, ölümcül sonucu da içeren ciddi hepatit B reaktivasyonu vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyonların reaktivasyonu, immünsupresan periyotları sırasında beklenen bir olaydır (bkz. Bölüm 4.4).

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 kullanımı amenore vakaları (sekonder amenore dahil) ile ilişkilendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan bildirimlerde everolimus, bazıları ölümlü sonuçlanan pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (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 anjiyödem bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik hastalar

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

Everolimus 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 pnömonit, 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

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 grup: Antineoplastik ilaçlar, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE10

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 anjiyogenik 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 everolimus + 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 edilmiştir. 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], \geq 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.

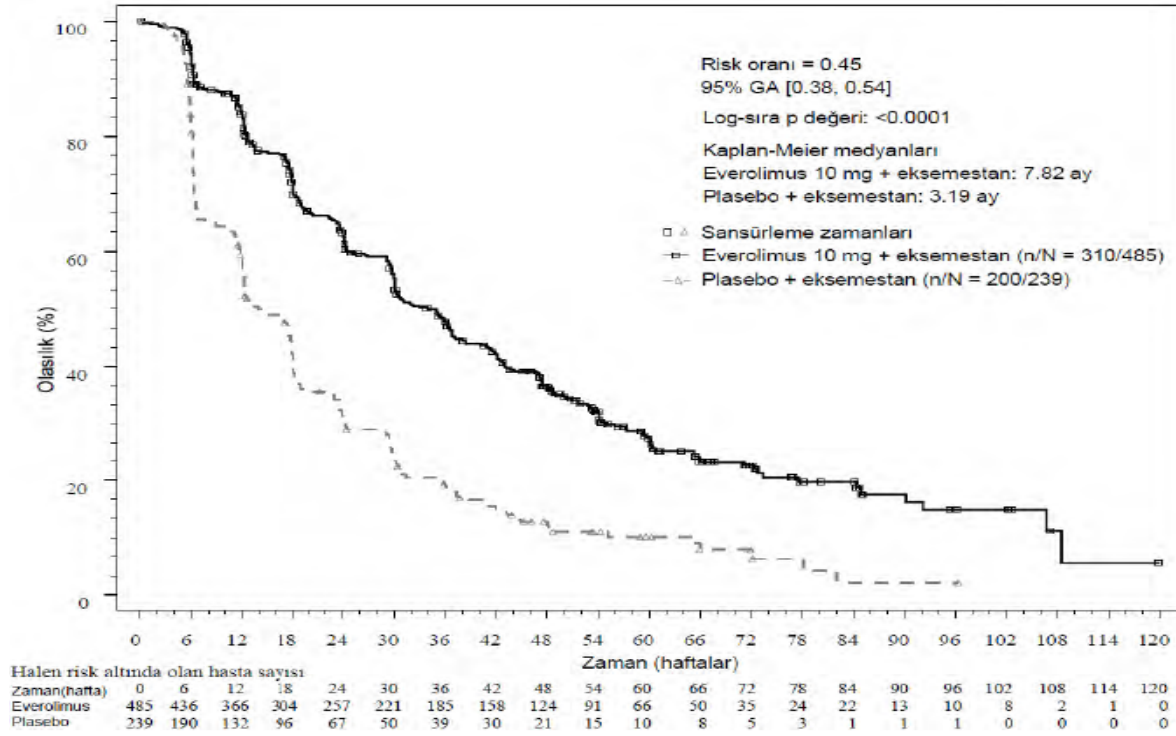
Ek olarak 724 hasta 2:1 everolimus (10 mg/gün) + eksemestan (25 mg/gün) kombinasyonu (n= 485) veya plasebo + eksemestana (25 mg/gün) (n= 239) randomize edilmiştir. Nihai OS analizi zamanında, medyan everolimus tedavisi süresi 24 haftadır (aralık 1 – 199,1 hafta). Medyan eksemestan tedavisi süresi everolimus + 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	Everolimus ^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 yanıtta veya \geq 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 (araştırmacı radyolojik incelemesi)



Hesaplanmış PFS tedavisi etkisi araştırmacı 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 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.

Diğer çalışmalar

Stomatit, everolimus 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 0,5 mg/5 mL alkolsüz oral solüsyonu ile topikal tedavi, gargara olarak (tedavinin ilk 8 haftasında günde 4 kez) everolimus (everolimus, 10 mg/gün) artı eksemestan (25 mg/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 güvenilirlik profili, hastaların %2,2'sinde (n=2/92) rapor edilen oral kandidiyazın hafifçe artan sıklığı dışında, onkoloji ve TSC düzleminde everolimus için belirlenen güvenilirlik profili ile tutarlıdır.

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 everolimus 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 everolimus 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 everolimus 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: İki tekli oral dozun kullanıldığı everolimus çalışmasında, normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere göre bozulmuş karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülerde everolimusun güvenlilik, tolerabilite ve farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada; orta düzeyde karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf B) bulunan 8 gönüllüde everolimusun ortalama EAA değeri normal karaciğer fonksiyonuna sahip 8 gönüllüde saptananın iki katı olmuştur. İkinci bir çalışmada farklı karaciğer bozukluklarına sahip 34 gönüllü 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. İki çalışmanın meta analizine dayanılarak 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 everolimus 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: 0,5 – 1,08 ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalar için risk oranı 0,66; %95 GA: 0,4 -1,08). İleri evre pNET ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalarda Everolimus C_{min} değeri tümör büyüklüğündeki azalma olasılığını 5 ng/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, 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 infeksiyonu, mini-domuzların gastrointestinal kanalında koksidiyoz, farelerde ve maymunlarda deri lezyonları), everolimus tedavisiyle alevlendiği gözlenmiştir. Bu bulgular genellikle terapötik maruziyet aralığının içindeki ya da üstündeki sistemik maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir; buna tek istisna, yüksek doku dağılımının gözlendiği sıçanlardır; sıçanlarda bu durum terapötik maruziyet aralığının altında bir düzeyde meydana gelmiştir.

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

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

Everolimus, plasentadan geçerek fetüste 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 iyileşmeyi içermiştir. Sıçana özgü mercék 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 herhangi bir klastojenik ya da mutajenik etkiye rastlanmamıştır. Sıçanlara ve farelere 2 yıla kadar everolimus uygulaması, 10 mg'lık günlük dozdan hesaplanan klinik maruziyetin 3,9 ve 0,2 katına tekabül eden en yüksek dozlarda bile herhangi bir onkogenik etki meydana getirmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bütihidroksitoluen (E321)

Hipromelloz

Laktoz monohidrat (inek sütünden ve buzağı peynir mayasından elde edilir)

Laktoz susuz (inek sütünden ve buzağı peynir mayasından elde edilir)

Krospovidon

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik OPA/Al/PVC-Al blisterlerde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/838

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ