

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOTUBIA 2 mg dağılabilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus 2 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 1.96 mg

Bütilhidroksitoluen 0,04 mg

Mannitol 108 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılabilir tablet

Beyaz ila hafif sarımsı renkte, yuvarlak, kenarları eğimli, çentiksiz, yassı tabletlerin bir tarafına "D2" diğer tarafına "NVR" harfleri kazanmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VOTUBIA,

- Cerrahi tedaviye uygun olmayan ancak tedavi ihtiyacı olan Tuberoz Skleroz Kompleksle ilintili subependimal dev hücreli astrositom (SEGA) hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

VOTUBIA ile tedavi TSC'li hastaları tedavi etme konusunda deneyimli ve everolimus terapötik ilaç takibi hizmetlerine erişimi olan bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Optimal terapötik etkinin elde edilmesi için dikkatli titrasyon gerekli olabilir. Tolere edilen ve etkili dozlar hastalar arasında değişkenlik gösterir. Eşzamanlı antiepileptik tedavi, everolimusun metabolizmasını etkileyebilir ve bu değişkenliğe katkısı olabilir.

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

$$VYA=(W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

VOTUBIA'nın SEGA'lı hastalarda önerilen günlük başlama dozu, 4.5 mg/m²'dir. Bu dozu elde etmek için VOTUBIA'nın farklı dozları birlikte kullanılabilir. İstenen dozu elde etmek için farklı farmasötik formlar kombine edilmemelidir.

SEGA'sı olan TSC'li hastalarda everolimusun kan konsantrasyonlarının takibi gereklidir. Everolimus tam kan başlangıç konsantrasyonları tedavi başlatıldıktan yaklaşık 2 hafta sonra değerlendirilmelidir. Doz uygulaması 5 ila 15 ng/mL'lik başlangıç konsantrasyonları elde etmek üzere titre edilmelidir. Tolerabiliteye bağlı olmak üzere, optimal etkililiğe ulaşmak üzere doz, hedef aralık dahilinde daha yüksek bir dip konsantrasyon elde edilecek şekilde artırılabilir.

SEGA'lı pediatrik hastalara yönelik doz önerileri, karaciğer bozukluğu olan hastalar hariç erişkin SEGA popülasyonlarına yönelik öneriler ile uyumludur.

SEGA hacmi VOTUBIA tedavisi başlatıldıktan yaklaşık 3 ay sonra değerlendirilmeli ve SEGA hacmindeki değişiklikler, tekabül eden başlangıç konsantrasyonlar ve tolerabilite dikkate alınarak ardışık doz düzenlemeleri yapılmalıdır (bkz. 5. Farmakolojik özellikler).

Bir kez stabil doza ulaşıldıktan sonra vücut yüzey alanında değişiklik olan hastalarda her 3 ila 6 ayda bir ve tedavi süresince vücut yüzey alanı stabil olan hastalarda ise her 6 ila 12 ayda bir çukur konsantrasyonlar takip edilmelidir.

Doz ayarlamaları:

Advers reaksiyonlar: Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görülmesi durumunda VOTUBIA dozu azaltılması ve/veya VOTUBIA tedavisine geçici olarak ara verilmesi gerekebilir. Derece 1 advers reaksiyonlar için genellikle doz ayarlaması gerekli değildir. Eğer doz azaltılması gerekirse, daha önce uygulanan dozdan yaklaşık %50 daha düşük doz önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Doz azaltılması için en düşük doz gücündeki tabletin kullanımı veya gün aşırı uygulama düşünülebilir.

VOTUBIA 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 2 Semptomatik, ADL'yi ³ etkilemeyen | Tedaviye ara vermek düşünülebilir, enfeksiyon elenir, semptomlar Derece 1 ve altına düşene kadar kortikosteroidler ile tedavi edilmesi düşünülebilir. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda devam edilir. Eğer 4 hafta içinde iyileşme görülmezse tedavi durdurulur. |
| | Derece 3 Semptomatik, ADL'yi ³ etkileyen O ₂ endike | VOTUBIA tedavisi semptomlar Derece 1 ve altına düşene kadar durdurulur. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda devam edilimesi düşünülebilir. Eğer toksisite tekrar görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir. |
| | Derece 4 Yaşamı tehdit edici, solunum desteği endike | VOTUBIA tedavisi durdurulur. |

| | | |
|--|---|---|
| Stomatit | Derece 2 Semptomatik fakat düzenlenmiş diyetle yiyebilir ve yutabilir | Derece 1 ve altına kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine aynı dozda devam edilir. Eğer Derece 2 stomatit tekrar görülürse Derece 1 ve altına kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda devam edilir. |
| | Derece 3 Semptomatik ve oral yoldan yeteri kadar beslenemez ve sıvı alamaz | Derece 1 ve altına kadar iyileşme olana dek tedavi geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda devam edilir. |
| | Derece 4 Yaşamı tehdit edici sonuçları olan semptomlar | VOTUBIA tedavisi kesilir. |
| Diğer hematolojik olmayan toksisiteler (metabolik olaylar hariç) | Derece 2 | Toksisite tolere edilebilirse doz ayarlamasına gerek yoktur. Eğer toksisite tolere edilemeyecek seviyeye gelirse, Derece 1 ve altına iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. Eğer Derece 2 toksisite tekrar ederse, Derece 1 ve altına iyileşme olana kadar VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda tekrar başlanır. |
| | Derece 3 | Derece 1 ve altına iyileşme olana kadar doz geçici olarak düşürülür. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda tekrar başlanır. Eğer toksisite tekrar Derece 3 seviyesinde görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir. |
| | Derece 4 | VOTUBIA tedavisi kesilir. |
| Metabolik olaylar (ör. Hiperglisemi, dislipidemi) | Derece 2 | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| | Derece 3 | Tedavi geçici olarak durdurulur. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda tekrar başlanır. |
| | Derece 4 | VOTUBIA tedavisi kesilir. |
| Trombositopeni | Derece 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$) | Derece 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$) ve altına iyileşme olana kadar VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. |
| | Grade 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$) | Derece 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$) ve altına iyileşme olana kadar VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda tekrar başlanır. |
| Nötropeni | Grade 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) | Doz ayarlaması gerekli değildir. |
| | Grade 3 (<1 , $\geq 0.5 \times 10^9/l$) | Derece 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) ve altına iyileşme olana kadar VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. |
| | Grade 4 ($<0.5 \times 10^9/l$) | Derece 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) ve altına iyileşme olana kadar VOTUBIA tedavisi kesilir. VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda tekrar başlanır. |
| Febril nötropeni | Grade 3 | Derece 2 ($\geq 1.25 \times 10^9/l$) ve altına iyileşme olana kadar ve ateş geçinceye kadar VOTUBIA tedavisi kesilir VOTUBIA tedavisine daha önce alınandan %50 daha düşük bir dozda tekrar başlanır |
| | Grade 4 | VOTUBIA tedavisi sonlandırılır. |

¹ Derecelendirme Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) v 3.0'a göre yapılmıştır.

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

³ günlük yaşam aktiviteleri (ADL)

SEGA için tedavi edilen hastalarda terapötik ilaç takibi:

SEGA için tedavi edilen hastalarda, valide edilmiş yöntem kullanılarak everolimus kan konsantrasyonlarına ilişkin terapötik ilaç takibinin yapılması gereklidir. Başlangıç konsantrasyonları ilk dozdan yaklaşık 2 hafta sonra, dozda yapılan herhangi bir değişiklikten sonra, CYP3A4 indükleyicileri veya inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanmasına başlandıktan veya bu uygulamada bir değişiklik yapıldıktan sonra (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) veya karaciğer durumundaki (Child-Pugh) herhangi bir değişimden sonra (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5. Farmakolojik özellikler) değerlendirilmelidir.

Mümkün olduğunda, tedavi sırasında terapötik ilaç takibi için aynı test ve laboratuvar kullanılmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tedavi klinik yarar gözlendiği ya da kabul edilemez bir toksisite meydana gelmediği sürece devam ettirilmelidir.

Uygulama şekli:

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

Çözelti hazırlandıktan hemen sonra uygulanır. Eğer hazırlandıktan sonra 60 dakika içinde uygulanmazsa çözelti atılmalıdır. Çözelti sadece su ile hazırlanmalıdır.

Bir oral şırınga kullanarak hazırlama:

- Reçetelenen VOTUBIA dozunu 10 mL'lik bir şırıngaya yerleştirin. Şırınga başına toplam 10 mg'ı aşmayın. Eğer daha yüksek dozlar gerekiyorsa ek bir şırınga hazırlayın. Tabletleri kırmayın ya da ezmeyin.
- Şırınga içine yaklaşık 5 mL su ve 4 mL hava çekin.
- Doldurulmuş şırıngayı bir kaba yerleştirip (ucu yukarıda) tabletler çözelti haline gelene kadar 3 dakika süreyle bekleyin.
- Uygulamadan hemen önce şırıngayı 5 kez nazikçe tersyüz edin.
- Hazırlanan çözeltinin uygulanmasından sonra, aynı şırıngaya yaklaşık 5 mL su ve 4 mL hava çekin ve kalan parçacıkları almak için içeriği karıştırın. Şırınganın tüm içeriğini uygulayın.

Küçük bir su bardağı kullanılarak hazırlama:

- Reçetelenen VOTUBIA dozunu yaklaşık 25 mL su içeren bir küçük su bardağına (maksimum 100 mL büyüklüğünde) koyun. Bardak başına toplam 10 mg'lık dozu aşmayın. Eğer daha yüksek dozlar gerekiyorsa ek bir bardak hazırlayın. Tabletleri kırmayın ya da ezmeyin.

- Çözeltinin oluşması için 3 dakika bekleyin.
- İçmeden hemen önce içeriği bir kaşık ile hafifçe karıştırın.
- Hazırlanan çözeltiyi uyguladıktan sonra, 25 mL su ekleyin ve kalan parçacıkları yeniden çözelti haline getirmek için aynı kaşık ile karıştırın. Bardağın tüm içeriğini uygulayın.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

18 yaş ve üstü hastalarda;

- Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıf A); önerilen doz VYA'ya göre hesaplanan dozun % 75'idir.
- Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıf A); önerilen doz VYA'ya göre hesaplanan dozun % 25'idir.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda önerilmemektedir.

Everolimus tam kan çukur konsantrasyonlar karaciğer durumunda (Child-Pugh) herhangi bir değişiklik olduktan yaklaşık 2 hafta sonra değerlendirilmelidir.

VOTUBIA, 18 yaşın altındaki SEGA'lı ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

VOTUBIA'nın güvenilirlik ve etkililiği 1 yaşın altındaki SEGA'lı TSC'li çocuk hastalarda araştırılmamıştır. Bu konuda mevcut veri yoktur. Uzun süreli kullanımda büyüme/gelişimde gecikme olasılığı olup olmadığı bilinmemektedir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

SEGA'lı pediyatrik hastalar için doz uygulama önerileri, karaciğer bozukluğu olan hastalar dışında, yetişkin SEGA popülasyonu için olanla aynıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bulaşıcı olmayan pnömoni:

Bulaşıcı olmayan pnömoni, VOTUBIA da dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Bulaşıcı olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil) VOTUBIA 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 pnömoniye işaret eden radyolojik değişikliklerin geliştiği ve birkaç semptomun gözleendiği ya da herhangi bir semptomun gözlenmediği hastalar doz ayarlaması yapmadan VOTUBIA tedavisine devam edebilirler.

Eğer semptomlar orta şiddetteyse (Seviye 2), semptomlarda iyileşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmesi düşünölmelidir. Kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Daha önce uygulanan dozdan yaklaşık % 50 daha düşük günlük dozda olmak üzere VOTUBIA tedavisine yeniden başlanabilir.

Seviye 3 vakalarda, Seviye 1 veya daha düşük seviyeye ulaşılanaya kadar VOTUBIA tedavisi durdurulmalıdır. Daha önce uygulanan dozdan yaklaşık % 50 daha düşük günlük dozda olmak üzere VOTUBIA tedavisine yeniden başlanabilir. Eğer toksisite Derece 3 şeklinde tekrarlırsa tedavinin bırakılması düşünölmelidir. Derece 4 vakalarda tedavi durdurulmalıdır. Klinik semptomlar düzeleneye kadar kortikosteroidler düşünölebilir. Azaltılmış dozda pnömonit gelişimi bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar:

VOTUBIA'nın immünosüpresif özellikleri olduğundan, hastaları bakteriyel, fungal, viral veya protozoal enfeksiyona (fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil) daha yatkın hale getirebilir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). VOTUBIA tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar (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. sepsis, solunum veya karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır) ve nadiren ölüme yol açabilmektedir.

Hekimler ve hastalar, artan enfeksiyon riski karşısında dikkatli olmalı, VOTUBIA kullanılırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat etmeli ve bir enfeksiyon tanısı konulursa derhal uygun tedaviyi hızlı bir şekilde başlatmalıdırlar. VOTUBIA ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünölmelidir.

Önceden var olan enfeksiyonlar, VOTUBIA ile tedaviye başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve tam olarak iyileşmelidir. İnvaziv sistemik mantar enfeksiyonu teşhis edildiği takdirde VOTUBIA 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:

VOTUBIA 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 hidrojen peroksit, iyot veya kekik 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).

Hemoraji:

Onkolojide everolimus ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümlü sonuçlanan ciddi hemoraji vakaları bildirilmiştir. TSC’de herhangi bir ciddi renal hemoraji vakası bildirilmemiştir. VOTUBIA kullanmakta olan hastalarda, başta trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ya da hemoraji riskini artırabilen etkin maddeler ile eşzamanlı tedavi sırasında ve ayrıca kanama bozuklukları öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Sağlık profesyonelleri ve hastalar, özellikle de hemoraji için risk faktörleri bir arada bulunuyorsa, tedavi periyodu boyunca kanama işaret ve semptomlarına karşı dikkatli olmalıdır.

Böbrek yetmezliği olayları:

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

Laboratuvar testleri ve takip

Böbrek fonksiyonu:

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

Kan glukozu:

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

Kan lipidleri:

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

Hematolojik parametreler:

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

İlaç-ilaç etkileşimleri:

CYP3A4/PgP inhibitörleri ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Orta derecede güçlü CYP3A4/PgP inhibitörleri ile eş zamanlı uygulamada dikkatli olunmalıdır. Eğer orta derecede güçlü CYP3A4/PgP inhibitörleri ile eş zamanlı uygulama yapılması gerekiyorsa, hasta izlem altında tutulmalı ve gerekirse VOTUBIA dozu azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Güçlü CYP3A4/PgP indükleyicileri ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Eğer güçlü CYP3A4/PgP indükleyicileri ile eşzamanlı uygulama gerekiyorsa, hasta izlem altında tutulmalıdır. Eğer alternatif tedavi mümkün değilse, güçlü CYP3A4 veya PgP indükleyicileri ile eşzamanlı uygulama esansında VOTUBIA dozunun artırılması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

VOTUBIA, ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, dar bir terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları ile kombinasyon halinde alınırken dikkatli olunmalıdır. Eğer VOTUBIA dar bir terapötik indekse sahip oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratları ile birlikte alınıyorsa, hasta, oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilmiş istenmeyen etkiler açısından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Karaciğer yetmezliği:

Aşağıdaki hastalarda VOTUBIA'nın kullanılması önerilmez:

- olası fayda riske ağır basmadığı takdirde, TSC ile ilişkili renal anjiyomiyolipomu olan ve eşlik eden şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalar (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).
- ≥18 yaşında ve SEGA'lı ve eşlik eden şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalar (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).
- <18 yaşında ve SEGA'lı ve eşlik eden karaciğer bozukluğu (Child-Pugh A, B ve C) olan hastalar (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Aşılar:

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

Yara iyileşmesi komplikasyonları

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

Yardımcı maddeler:

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

Tabletler büttilhidroksitoluen içerir. VOTUBIA kullanımı oral yolla gerçekleştiğinden dolayı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Bu tıbbi ürün her tablette düşük miktarda mannitol içerir. Bu nedenle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Everolimus CYP3A4'ün bir substratı ve çoklu ilaç atım pompası P-glikoproteininin (PgP) orta düzeyde bir substratı ve inhibitörüdür. Everolimusun emilim ve takip eden eliminasyonu, CYP3A4 ve/veya PgP'yi etkileyen ürünlerden etkilenebilir.

Seçilmiş CYP3A4 ve PGP inhibitörleri ve indükleyicileriyle ile bilinen ve teorik etkileşimler aşağıda Tablo 2'de listelenmiştir.

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

Everolimusun kan konsantrasyonlarını azaltabilecek CYP3A4/PgP indükleyicileri: CYP3A4 ya da PgP aktivitesini indükleyen maddeler, everolimusun intestinal hücrelerden dışa akışını ya da metabolizmasını azaltarak kandaki everolimus konsantrasyonlarını düşürebilirler.

Tablo 2 Diğer etkin maddelerin everolimus üzerindeki etkileri

| Etkileşime göre etkin madde | Etkileşim –Everolimus EAA/C_{maks} değerinde değişiklik Geometrik ortalama oranı (gözlenen aralık) | Eşzamanlı uygulama ile ilgili öneriler |
|---|---|---|
| <i>Kuvvetli CYP3A4/PgP inhibitörleri</i> | | |
| Ketokonazol | EAA ↑15,3 kat (aralık 11,2-22,5) C _{maks} ↑4,1 kat (aralık 2,6-7,0) | VOTUBIA ve kuvvetli inhibitörlerin eşzamanlı uygulanması önerilmez. |
| İtrakonazol, posakonazol, vorikonazol | İncelenmemiştir. Everolimus konsantrasyonunda büyük bir artış beklenir. | |
| Telitromisin, klaritromisin | | |
| Nefazodon | | |

| | | |
|---|---|--|
| Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir | | |
| <i>Orta düzey CYP3A4/PgP inhibitörleri</i> | | |
| Eritromisin | EAA ↑4,4 kat (aralık 2,0-12,6) C _{maks} ↑2,0 kat (aralık 0,9-3,5) | Orta düzey CYP3A4 inhibitörleri ya da PgP inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmadığında dikkatli olunmalıdır. <i>TSC ile ilişkili renal anjiyomiyolipomu olan hastalarda:</i> Eğer hastalar orta düzey bir CYP3A4 ya da PgP inhibitörü ile eşzamanlı uygulama gerektiriyorsa, dozun 5 mg veya 2,5 mg/güne düşürülmesi düşünülebilir. Ancak bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hastalar arası değişkenlik nedeniyle önerilen doz ayarlamaları tüm bireylerde optimal olmayabilir; bu sebeple yan etkilerin yakından izlemi önerilir (ayrıca bkz. bölüm 4.2 Terapötik ilaç izlemi). <i>TSC ile ilişkili SEGA'lı hastalarda:</i> Eğer hastalar orta düzey bir CYP3A4 ya da PgP inhibitörü ile eşzamanlı uygulama gerektiriyorsa, günlük doz yaklaşık %50 oranında azaltılır. Advers reaksiyonların kontrol edilmesi için dozda ek azaltma gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4). Orta düzey bir CYP3A4 ya da PgP inhibitörü eklendikten yaklaşık 2 hafta sonra everolimus dip konsantrasyonları değerlendirilmelidir. Orta düzey inhibitör kesilirse, VOTUBIA dozu, orta düzey bir CYP3A4 ya da PgP inhibitörü ile tedavi başlatılmadan önce kullanılan doza geri döndürülmelidir ve everolimus dip konsantrasyonu yaklaşık 2 hafta |
| İmatinib | EAA ↑ 3,7 kat C _{maks} ↑ 2,2 kat | |
| Verapamil | EAA ↑3,5 kat (aralık 2,2-6,3) C _{maks} ↑2,3 kat (aralık1,3-3,8) | |
| Siklosporini 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. | |

| | | |
|--|--|--|
| | | sonra tekrar değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4) |
| 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 (aralık %10-70) | Kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. TSC ile ilişkili renal anjiyomiyolipomu olan hastalar: Eğer hastalar kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi ile eşzamanlı uygulama gerektiriyorsa, indükleyici ile tedaviye başladıktan sonraki 4 ve 8. günlerde uygulanan 5 mg'lık artışlarla VOTUBIA dozunun 10 mg/gün dozundan 20 mg/gün dozuna artırılması düşünülmelidir. Bu VOTUBIA dozunun EAA'yı, indükleyiciler olmadan gözlenen aralığa ayarlayacağı öngörülür. Ancak bu doz ayarlaması ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Eğer indükleyici ile tedavi kesilirse, VOTUBIA dozu, eşzamanlı uygulama başlatılmadan önce kullanılan doza geri döndürülmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.2 Terapötik ilaç izlemi). TSC ile ilişkili SEGA'lı hastalar: Kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerini eşzamanlı kullanan hastalarda, kuvvetli indükleyiciler kullanmayan hastalar ile aynı maruziyeti sağlamak için VOTUBIA dozunun artırılması gerekebilir. Doz, 5 ila 15 ng/ml'lik dip konsantrasyonlar elde edilecek şekilde titre edilmelidir. Eğer konsantrasyonlar 5 ng/ml'nin altında ise günlük doz, doz artırılmadan önce dip düzey kontrol |
| Rifabutin | İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir. | |
| Kortikosteroidler (örn. deksametazon, prednizon, prednizolon) | İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir. | |
| Antiepileptik ajanlar (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) | İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir. | |
| Efavirenz, nevirapin | İncelenmemiştir. Maruziyette düşüş beklenir. | |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>edilerek ve tolerabilite değerlendirilerek iki haftada bir 2,5 mg artırılabilir.</p> <p>Eğer kuvvetli indükleyici kesilirse, VOTUBIA dozu, kuvvetli CYP3A4 indükleyici ile tedavi başlatılmadan önce kullanılan doza geri döndürülmelidir ve everolimus dip konsantrasyonu yaklaşık 2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4)</p> |
| Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) | İncelenmemiştir. Maruziyette büyük bir düşük beklenir. | Everolimus ile tedavi sırasında Sarı kantaron içeren preparatlar kullanılmamalıdır. |

Plazma konsantrasyonları everolimus tarafından değiştirilebilecek ajanlar:

İn vitro bulgulara göre 10 mg'lık günlük oral dozların alınmasından sonra elde edilen sistemik konsantrasyonların PgP, CYP3A4 ve CYP2D6 inhibisyonu yapması olası değildir. Diğer yandan bağırsaklardaki CYP3A4 ve PgP inhibisyonu hariç tutulamaz.

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

Aşılar:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeline sahip kadınlara, VOTUBIA tedavisi sırasında ve bu tedavinin durdurulmasını izleyen 8 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

VOTUBIA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında embriyotoksisite ve fetotoksisite dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür. İnsanlarda olası riskleri bilinmemektedir. VOTUBIA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. VOTUBIA alan erkek hastalar baba olma girişiminde bulunabilirler.

Laktasyon dönemi

Everolimusun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun ve/veya metabolitlerinin sütle atıldığını göstermektedir. Bu nedenle VOTUBIA kullanan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Everolimusun erkek ve kadın hastalarda kısırlığa neden olma potansiyeli bilinmemektedir. Bununla birlikte, kadın hastalarda adet düzensizlikleri, sekonder amenore ve ilişkili lüteinizan hormon (LH)/folikül stimulan hormon (FSH) dengesizliği gözlenmiştir.

Klinik-dışı bulgulara göre, dişi ve erkek fertilitesi VOTUBIA tedavisiyle bozulabilir. (bkz. Bölüm 5.3 Klinik-dışı güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Advers ilaç reaksiyonu (ADR) bilgisi, bir randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, faz III çalışma ve bir randomize-olmayan, açık-etiketli, tek-kollu faz II çalışmada (açık etiketli tedavi dahil) VOTUBIA alan TSC'li hastalardan (N=241) toplanan birleşik güvenlilik verilerine dayanmaktadır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2 VOTUBIA TSC çalışmalarından birleştirilmiş güvenlilik verileri

| Endikasyon | Çalışmanın Adı | Aktif Tedavi Kolu | Karşılaştırma ya da Kontrol Kolu |
|-------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------------|
| TSC – SEGA | EXIST-1 (M2301) | everolimus, N=78 | plasebo, N=39 |
| TSC – SEGA ¹ | CRAD001C2485 | everolimus, N=28 | geçerli değildir |

¹ Açık etiketli tek kol çalışması, karşılaştırma ya da kontrol kolu değil

Birleşik güvenlilik veritabanında saptanan en sık ADR'ler (insidansı $\geq 1/10$ olan ve araştırmacı tarafından tedaviyle ilişkili olduğundan şüphe duyulan) şunlardır (azalan sırada): stomatit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve hiperkolesterolemi.

En sık derece 3/4 advers reaksiyonlar (insidansı $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ olan ve araştırıcı tarafından tedaviyle ilişkili olduğundan şüphe duyulan) stomatit, nötropeni, amenore ve viral gastroenterit olmuştur. Derecelendirmeler CTCAE ver 3.0'a gore yapılmıştır.

Aşağıda TSC çalışmalarında (hem çift-kör hem de açık etiketli çalışmalar ve uzatma periyotları dahil) everolimus alan hastalardan birleştirilmiş verilere dayanan ADR insidansını gösterilmektedir. ADR'ler MedDRA system organ sınıfına göre sıralanmıştır. Sıklık kategorileri aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); seyrek ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); nadir ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok nadir ($< 1/10,000$); bilinmiyor (mevcut verilere göre hesaplanamıyor). Her bir sıklık grubunda ADR'ler azalan sıklıklarına göre sunulmuştur.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın: Sinüzit, otitis media, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonu, farenjit, sellülit, pnömoni, viral gastroenterit, streptokok farenjit

Yaygın olmayan: Herpes zoster, viral bronşit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni, lenfopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın: İştah azalması, hiperlipidemi, hipofosfatemi, hipertrigliseridemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, hırçınlık

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başağrısı, disguzi

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, epistaksis

Yaygın olmayan: Pnömonit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit^a

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı, oral ağrı, gaz, konstipasyon, gastrit, diş eti iltihabı

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

Klinik çalışmalarda, everolimus kanama olaylarla ilişkilendirilmiştir. Onkoloji için kullanımında, nadir durumlarda, ölümcül sonuçlar gözlemlendi (bkz. bölüm 4.4). TSC için kullanımında böbrek kanaması ile ilişkili ciddi bir vaka raporlanmadı.

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

Özel popülasyonlar

Pediyatrik hastalar

SEGA'sı bulunan pediyatrik hastalarda VOTUBIA'nın güvenliliği iki klinik çalışmada ortaya konmuştur.

EXIST-1'de, yaş gruplarına göre değerlendirilen ADR'lerin genel yapısı, tipi ve sıklığı, < 3 yaşındaki hastalarda hasta başına daha yüksek insidansa sahip ciddi enfeksiyon şeklindeki ADR dışında benzer bulunmuştur. < 3 yaşındaki toplam 13 hastanın 2'sinde (%15.4) en az bir enfeksiyona bağlı ciddi ADR ortaya çıkarken, bu oran plasebo ile tedavi edilen 7 hastada 0 (%0) bulunmuştur. Herhangi bir yaş grubunda enfeksiyon nedeniyle tedaviyi bırakan olmamıştır.

Çalışma CRAD001C2485'de yaş grupları arasındaki ADR sıklığı genellikle benzer bulunmuştur. VOTUBIA'nın büyüme ve pubertal gelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

SEGA'sı bulunan erişkinlere kıyasla pediyatrik hastalarda vücut yüzey alanına göre normalize edilmiş everolimus klerensi daha yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Önerilen başlangıç dozu ve daha sonra 3 ila 15 ng/mL'lik çukur konsantrasyonlara ulaşmak ve bu düzeyi korumak için terapötik ilaç takibi gereksinimi SEGA bulunan erişkin ve pediyatrik hastalarda aynı olmuştur (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Pivot faz II çalışmada incelenen 28 SEGA hastasının 22'si 18 yaşın altındadır ve pivot faz III çalışmada çalışılan 117 SEGA hastasının 101'i 18 yaşın altındadır. Faz III çalışmada çocuklarda ve adölesanlarda gözlenen advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti, özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda daha yüksek sıklıkla bildirilen enfeksiyonlar haricinde genellikle erişkinlerde gözlenenler ile uyumlu olmuştur.

Geriatrik hastalar

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

VOTUBIA tedavisinin bırakılmasına yol açan ADR'li hasta sayısı ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksek bulunmuştur (%14'e karşı %23). 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 ve tedavisi

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

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

Pediyatrik popülasyon

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: L01XE10

Etki mekanizması

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

mTORC1 sinyalinin iki başlıca düzenleyicisi onkogen supresörleri tuberin-skleroz kompleksleri 1 ve 2'dir (TSC1, TSC2). mTORC1 aktivasyonu S6K1'in aktivasyonu dahil aşağı akış kinaz sinyal kaskadına yol açar. Genetik bir bozukluk olan tuberoz skleroz sendromunda TSC1 veya TSC2 geninde inaktif edici mutasyonlar vücutta hamartom oluşumuna yol açar. TSC1 mutasyonları, tanımlanan tüm mutasyonların %20-25'inden sorumludur ve kalan mutasyonlar TSC2 mutasyonlarıdır.

TSC1'in çoğu nöronda aşırı miktarda bulunduğu bir fare nöronal TSC modelinde, everolimus medyan sağkalımı 33 günden >100 güne çıkarmış olup, davranış, fenotip ve kilo alımı da belirgin şekilde iyileşmiştir. Beyin penetrasyonu gözlenmiş, tekrarlı tedaviler ile birikim söz konusu olmuş ve mTORC1 için bir aşağı yön işaretçisi olan fosfo-S6 düzeylerinde etkili

azalma olduğu görülmüştür. Nörofilament anormallikleri, miyelinasyon ve hücre büyümesinde tedavi ile birlikte iyileşmeler olmuş ancak displastik nöronal özellikler değişmeden kalmıştır ve dendritik omurga yoğunluğunda ve boyunda sadece küçük değişiklikler olmuştur. Dikkat çekici bir bulgu olarak everolimus ile sadece 23 gün (postnatal 7-30. günler) tedavi edilen fareler fenotipte kalıcı bir iyileşme göstermiş, medyan sağkalım 78 gün olmuştur. Özetle, everolimus bu nöronal TSC modeli için yüksek düzeyde etkili bir tedavi olmuş, faydanın, mTORC1 ve Akt sinyalleme ve dolayısıyla hücre boyutu ve miyelinasyon üzerindeki etkilere bağlı olduğu açıkça gözlenmiştir. İhtiyat, uygun bir yaklaşım olmakla birlikte bu sonuçlar infantil spazmlar dahil TSC beyin hastalığının tedavisinde everolimusun yararlı olabileceği olasılığını akla getirmektedir.

Klinik çalışmalar

SEGA görülen TSC'li hastalarda Faz III çalışma

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

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

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

78'i everolimus ve 39'u plaseboya olmak üzere toplamda 117 hasta randomize edilmiştir. İki tedavi kolu, demografik ve başlangıç hastalık özellikleri ve daha önce anti-SEGA tedavisi öyküsü açısından genellikle iyi dengelenmiştir. Medyan yaş 9.5 olup (aralık: 0.8 ila 26.6; %69.2 kayıta 3 ila <18 yaşında ve %17.1 kayıta <3 yaşındadır), %57.3'ü erkek ve %93.2'si Beyazdır. Kaydedilen hastalardan %79.5'inde bilateral SEGA, %42.7'sinde ≥ 2 hedef SEGA lezyonu, %25.6'sında inferior büyüme, %9.4'ünde derin parenkimal invazyon, %6.8'inde radyografik hidrosefali kanıtı mevcuttur ve %6.8'si daha önce SEGA ile ilişkili cerrahiden geçmiş olup, %94.0'ında başlangıçta deri lezyonları ve %37.6'sında hedef renal anjiyomiyolipomalar (en uzun çapında ≥ 1 cm olan en az bir anjiyolipoma) tespit edilmiştir. Körlenmiş tedavi için medyan süre everolimus kullanan hastalar için 9.6 ay (aralık: 5,5 ila 18,1) ve plasebo kullananlar için 8.3 aydır (aralık: 3,2 ila 18,3).

Bulgular everolimusun en iyi genel SEGA yanıtı olan birincil sonlanım noktası açısından plasebodan üstün olduğunu göstermiştir ($p < 0.0001$). Yanıt oranları plasebo kolu için %0'a kıyasla (%95 GA: 0.0, 9.0) everolimus için %34.6'dır (%95 GA: 24.2, 46.2) (Tablo 3). Ayrıca, başlangıçta radyografik hidrosefali kanıtına sahip everolimus kolundaki 8 hastanın tümünde, ventriküler hacimde bir azalma görülmüş ve hiçbir hasta bu çalışma sırasında cerrahi girişime ihtiyaç duymamıştır.

Tablo 3 EXIST-1-SEGA yanıtı

| | VOTUBIA N=78 | Plasebo N=39 | p-değeri |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Birincil analiz | | | |
| SEGA yanıt oranı 1, 2 - (%) | 34.6 | 0 | <0.0001 |
| %95 CI | 24.2, 46.2 | 0.0, 9.0 | |
| En iyi genel SEGA yanıt - (%) | | | |
| Yanıt | 34.6 | 0 | |
| Stabil hastalık | 62.8 | 92.3 | |
| Progresyon | 0 | 7.7 | |
| Değerlendirilebilir değildir | 2.6 | 0 | |

¹ Bağımsız merkezi radyoloji incelemesine göre

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

Değerlendirilen tüm gruplar arasında tutarlı tedavi etkileri gözlenmiştir (yani, EIAED kullanılmamasına karşı EIAED kullanımı, cinsiyet ve yaş).

SEGA küçülmesi everolimus ile tedavinin ilk 12 haftası içinde belirgindir: ilk radyolojik değerlendirme zamanında (Hafta 12) hastaların %73.0'ında \geq %30 azalma ve %29.7'sinde \geq %50 azalma gözlenmiştir. Ardışık zaman noktalarında kalıcı azalmalar belirgindir; Hafta 24'te hastaların %78.4'ünde \geq %30 azalma ve %41.9'unda \geq %50 azalma gözlenmiştir.

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

Merkezi radyoloji incelemesine göre SEGA progresyonuna kadar geçen medyan süre hiçbir tedavi kolunda elde edilmemiştir. Progresyonlar sadece plasebo kolunda gözlenmiştir (%15.4; düzeltilmemiş p=0.0002). 6. ayda hesaplanmış progresyonsuz oranlar everolimus kolu için %100 ve plasebo kolu için %85.7'dir.

VOTUBIA, everolimus kolu için %41.7 (%95 GA: 30.2, 53.9) ve plasebo kolu için %10.5 (%95 GA: 2.9, 24.8) ile deri lezyonu yanıtında klinik olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir (düzeltilmemiş p = 0.0004).

SEGA görülen TSC'li hastalarda Faz II çalışma

SEGA'lı hastalarda VOTUBIA'nın etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek üzere prospektif, açık etiketli bir faz II çalışma (CRAD001C2485) yürütülmüştür. Giriş için SEGA büyümesine ilişkin seri radyolojik kanıtlar gerekli olmuştur.

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

Toplamda, 28 hasta VOTUBIA ile tedavi edilmiştir; medyan yaş 11 olup (aralık 3 ila 34), % 61'i erkek, % 86'sı beyazdır. On üç hastada (% 46) kontralateral ventrikülde SEGA'lı 12 hasta dahil olmak üzere sekonder daha küçük SEGA tespit edilmiştir.

VOTUBIA primer SEGA hacminde 6. Ayda başlangıca kıyasla klinik açıdan ilgili ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir ($p<0.001$) (bkz. Tablo4). Hiçbir hastada yeni lezyon gelişmemiş, hidrosefali kötüleşmesi, artmış intrakranial basınç görülmemiş ve hiçbirinde cerrahi rezeksiyon veya diğer SEGA tedavileri gerekli olmamıştır.

Tablo 4 C2485 - Primer SEGA lezyonunun VOTUBIA tedavisine yanıtı

| SEGA hacmi (cm ³) | Bağımsız merkezi inceleme | | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Başlangıç iç N=28 | Ay 3 N=26 | Ay 6 N=27 | Ay 12 N=26 | Ay 18 N=26 | Ay 24 N=24 | Ay 36 N=9 | Ay 48 N=10 |
| Primer tümör hacmi | | | | | | | | |
| Ortalama (standart sapma) | 2.45 (2.813) | 1.47 (1.646) | 1.33 (1.497) | 1.26 (1.526) | 1.28 (1.110) | 1.19 (1.042) | 1.26 (1.298) | 1.22 (1.228) |
| Medyan | 1.74 | 0.84 | 0.93 | 0.84 | 0.81 | 0.94 | 1.12 | 0.77 |
| Aralık | 0.49 - 14.23 | 0.25 - 8.32 | 0.31 - 7.98 | 0.29 - 8.18 | 0.33 - 5.20 | 0.20 - 4.63 | 0.22 - 6.52 | 0.31 - 4.19 |
| Başlangıca göre azalma | | | | | | | | |
| Ortalama (standart sapma) | | 1.08 (1.338) | 1.19 (1.433) | 1.07 (1.276) | 1.25 (1.887) | 1.25 (1.994) | 1.41 (1.814) | 1.44 (1.368) |
| Medyan | | 0.63 | 0.83 | 0.85 | 0.69 | 0.71 | 0.71 | 1.00 |
| Aralık | | -0.12 - 5.91 | 0.06 - 6.25 | 0.02 - 6.05 | -0.24 - 9.03 | -0.55 - 9.60 | 0.15 - 7.71 | 0.13 - 4.04 |
| Başlangıca göre yüzde azalma, n (%) | | | | | | | | |
| ≥ %50 | | 10 (38.5) | 9 (33.3) | 9 (34.6) | 11 (42.3) | 12 (50.0) | 10 (43.5) | 5 (50.0) |
| ≥ %30 | | 17 (65.4) | 21 (77.8) | 20 (76.9) | 18 (69.2) | 19 (79.2) | 18 (78.3) | 9 (90.0) |
| > %0 | | 25 (96.2) | 27 (100.0) | 26 (100.0) | 24 (92.3) | 23 (95.8) | 23 (100.0) | 10 (100.0) |
| Değişiklik yok | | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| Artış | | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (4.2) | 0 | 0 |

Birincil analiz aşağıdakilerle desteklenmiştir:

- Yerel araştırıcı değerlendirmesine göre, $\geq\%$ 30 ve $\geq 50'$ lik azalma yaşayan sırasıyla % 75 ve % 39 hastayla birincil SEGA hacmindeki değişim ($p<0.001$)
- Bağımsız merkezi inceleme ($p<0.001$) veya yerel araştırıcı değerlendirmesine ($p<0.001$) göre toplam SEGA hacmindeki değişim

Bir hasta tedavi başarısı için önceden belirlenmiş kriterleri karşılamış (SEGA hacminde $<\%$ 75 azalma) ve geçici olarak çalışma tedavisinden alınmıştır; ancak, SEGA yeniden büyümesi 3 ayda içinde belirginleşmiş ve tedavi tekrar başlatılmıştır.

45.7 aylık bir medyan süreye (aralık: 4.7 ila 58.5) uzun vadeli takip kalıcı etkililiği göstermiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Besinlerin etkisi:

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

Bağıl biyoyararlanım/biyoeşdeğerlik

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

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

Dağılım:

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

Sıçanlarla yürütülen klinik dışı çalışmalar aşağıdakilere işaret etmektedir:

- everolimus beyinde hızla alınır, bunu yavaş bir dışa akış takip eder.
 - [3H]everolimusun radyoaktif metabolitleri kan-beyin bariyerini önemli oranda geçmez.
 - everolimusun beyne penetrasyonu doza bağlı olup bu, beyin kapiler endotel hücrelerde bir dışa akış pompasının bulunduğu hipotezi ile uyumludur.
 - PgP inhibitörü siklosporinin eşzamanlı uygulanması beyin korteksinde everolimus maruziyetini artırmakta olup bu da kan-beyin bariyerindeki PgP inhibisyonu ile uyumludur.
- Everolimusun insan beynindeki dağılımı ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerinde yürütülen klinik dışı çalışmalar gerek intravenöz gerekse oral yolla uygulama sonrasında beyinde dağılım olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Everolimusun ilerlemiş solid tümörleri olan hastalardaki 10 mg'lık günlük dozundan sonraki ortalama Kl/F değeri 24.5 L/saattir. Everolimusun ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 30 saattir.

Kanser hastalarında spesifik atılım çalışmaları gerçekleştirilmemiştir; organ nakli ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler mevcuttur. Siklosporin ile birlikte tek doz radyoşaretli everolimus uygulamasını takiben, radyoaktivitenin %80'i dışı ile %5'i idrar ile atılmıştır. Ana ilaç dışı 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 VOTUBIA'nın güvenlik, 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 Kl/F'si üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Nakil sonrası böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi aralık 11 - 107 mL/dak) nakil hastalarında everolimusun farmakokinetiğini etkilememiştir.

Pediyatrik hastalar: SEGA'lı hastalarda everolimus C_{min} , 1.35 mg/m² ve 14.4 mg/m² arası dozlarda yaklaşık olarak doz ile orantılıdır.

SEGA'lı hastalarda, mg/m^2 'ye normalize olmuş, geometrik ortalama C_{min} değerleri, 10 yaşın altındaki ve 10-18 yaş arasında, yetişkinlerde (18 yaş ve üstü) gözlenenden istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Genç hastalarda everolimus klerensinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

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 (Kl/F) değerleri benzer olmuştur. Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, siyah ırktan transplantasyon hastalarında oral klerens (Kl/F) değerinin ortalama %20 daha yüksek olduğu görülmüştür.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Everolimusun klinik öncesi güvenlilik profili sıçanlarda, farelerde, mini-domuzlarda, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Temel hedef organlar şunlardır: birçok türde erkek ve dişi üreme sistemleri (testiküler tübüler bozulma, 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 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 ≥ 0.1 mg/kg düzeyinde oral everolimus dozları (günde 10 mg 'lık dozu alan hastalarda $\text{EAA}_{0-24\text{sa}}$ düzeyinin yaklaşık %4'ü) implantasyon öncesindeki kaybın artmasıyla sonuçlanmıştır.

Everolimus plasentadan geçerek fôtusta toksik etki göstermiştir. Everolimus sıçanlarda, terapötik düzeyin altındaki sistemik maruziyet düzeylerinde, embriyo/ fetotoksositeye neden olmuştur. Bu mortalite olarak belirtilmektedir ve fetal ağırlığı düşürmektedir. 0.3-0.9 mg/kg arasındaki dozlarda iskelet değişikliklerinin ve malformasyonların (örneğin sternal yarık) insidansı artmıştır. Tavşanlarda geç dönem emilimin artmasına bağlı olarak embriyotoksosite kaçınılmaz olmuştur.

İlgili genotoksisite sonlanım noktalarının değerlendirildiği genotoksisite çalışmalarında, hiçbir klastojenik ya da mutajenik etkiye rastlanmamıştır. Sıçanlara ve farelere 2 yıla kadar everolimus uygulaması, klinik maruziyetin 4.3 ve 0.2 katına tekabül eden en yüksek dozlarda bile herhangi bir onkojenik etki meydana getirmemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Butilhidroksitoluen
Laktoz monohidrat
Hidroksipropil metilselüloz
Mannitol
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Magnezyum stearat
Silika koloidal susuz

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü

24 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 niteliği ve içeriği

PA/AL/PVC AL-folyo blisterler
Ambalaj büyüklüğü: 10, 30 ve 100 tablet içeren blister ambalaj.

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

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

Topikal maruziyet ile everolimusun emilim miktarı bilinmemektedir. Bu nedenle VOTUBIA Dağılabilir Tablet uygulamasını yapan sağlık çalışanlarının çözelti ile temas etmemesi önerilir. Çözelti hazırlanmadan önce ve sonra eller dikkatlice yıkanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI:

2015/502

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ:

10.06.2015