

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AFINITOR 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Everolimus 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 9.80 mg

Susuz laktoz 287.50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

AFINITOR,

- Hastalığı VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) hedefli tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren metastatik renal hücreli karsinomu (RHK) olan hastaların tedavisinde endikedir.
- Cerrahi ya da diğer tedavi yaklaşımlarına uygun bulunmayan, son 12 ay içinde RECIST kriterlerine göre progresyon gösteren metastatik ya da lokal ileri evrede olan, daha önce somatostatin analogu kullanmış ve sonrasında progresyon gösteren iyi diferansiye pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda,
- Cerrahi ya da diğer tedavi yaklaşımlarına uygun bulunmayan, son 12 ay içinde RECIST kriterlerine göre progresyon gösteren metastatik ya da lokal ileri evrede olan, daha önce somatostatin analogu ve bir seri sistemik kemoterapi kullanmış ve sonrasında progresyon gösteren orta diferansiye (Ki-67: 3-20 % arası) pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda endikedir.
- 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:

Pozoloji:

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

Erişkinlerde önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır.

Doz ayarlamaları:

Advers reaksiyonlar: Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen advers reaksiyonların görülmesi durumunda AFINITOR dozu azaltılması ve/veya AFINITOR tedavisine geçici ara verilmesi gerekebilir. Eğer doz azaltılması gerekiyorsa, önerilen doz, daha önce uygulanan dozdan yaklaşık % 50 daha düşük bir günlük dozdur. (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Doz azaltılması için en düşük doz gücündeki tabletin kullanımı veya gün aşırı uygulama düşünülebilir.

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

Tablo 1. Yan etkilerin yönetimi konusunda doz değişikliği önerileri

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

Diğer hematolojik olmayan toksisiteler (metabolik olaylar hariç)	Derece 2	Toksosite tolere edilebilirse doz ayarlamasına gerek yoktur. Eğer toksisite tolere edilemeyecek seviyeye gelirse, Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi geçici olarak kesilir. AFINITOR tedavisine aynı dozda tekrar başlanır. Eğer Derece 2 toksisite tekrar ederse, Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 3	Derece ≤ 1 düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanması düşünülebilir. Eğer Derece 3 toksisite tekrar görülürse, tedavinin kesilmesi düşünülebilir.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi kesilir.
Metabolik olaylar (ör. Hiperglisemi, dislipidemi)	Derece 2	Doz ayarlaması gerekli değildir.
	Derece 3	Tedavi geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi kesilir.
Trombositopeni	Derece 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Derece ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$) düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine aynı dozda devam edilir.
	Derece 3&4 ($<50 \times 10^9/l$)	Derece ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$) düzeyine iyileşme olana kadar doz geçici olarak durdurulur. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
Nötropeni	Derece 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Doz ayarlaması gerekli değildir.
	Derece 3 ($<1, \geq 0.5 \times 10^9/l$)	Derece ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine aynı dozda tekrar başlanır.
	Derece 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Derece ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$) düzeyine iyileşme olana kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
Febril nötropeni	Derece 3	Derece ≤ 2 ($\geq 1.25 \times 10^9/l$) düzeyine iyileşme olana kadar ve ateş geçinceye kadar AFINITOR tedavisi kesilir. AFINITOR tedavisine günde 5mg kullanım ile tekrar başlanır.
	Derece 4	AFINITOR tedavisi sonlandırılır.

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

- Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh A); önerilen doz günde 7.5 mg'dır.
- Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh B); önerilen doz günde 5 mg'dır.
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda önerilmemektedir. Beklenen faydanın risklere ağır bastığı durumlarda günlük 2.5 mg doz aşılmalıdır.

Tedavi sırasında hastanın hepatik durumu (Child-Pugh sınıfı) değişirse doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bulaşıcı olmayan pnömoni:

Bulaşıcı olmayan pnömoni, AFINITOR de dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil) AFINITOR kullanan hastaların %12'sinde tanımlanmıştır (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bazı vakalar şiddetli olup, nadir durumlarda ölümcül bir sonuç gözlenmiştir. Hipoksi, plevral efüzyon, öksürük ya da dispne gibi spesifik olmayan akciğer belirti ya da semptomları olan ya da uygun tetkiklerle bulaşıcı, neoplastik ya da diğer tıbbi olmayan nedenlerin olasılık dışı bırakıldığı hastalarda bulaşıcı olmayan pnömoni tanısı düşünülmelidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoninin ayırt edici tanısında pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) gibi fırsatçı enfeksiyonlar ekarte edilmelidir. 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 AFINITOR tedavisine devam edebilirler. Eğer semptomlar orta şiddetteyse (derece 2), semptomlarda iyileşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. Kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Tedaviye yeniden 5 mg'lık günlük doz ile başlanır.

Derece 3 vakalarda, Derece 1 veya daha düşük seviyeye ulaşılan kadar AFINITOR tedavisi durdurulmalıdır. Daha önce uygulanan dozdan yaklaşık % 50 daha düşük günlük dozda olmak üzere AFINITOR tedavisine yeniden başlanabilir. Eğer toksisite Derece 3 şeklinde tekrarlırsa tedavinin bırakılması düşünülmelidir. Derece 4 vakalarda tedavi durdurulmalıdır. Klinik semptomlar düzeline kadar kortikosteroidler düşünülebilir. Azaltılmış dozda pnömonit gelişimi bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – Tablo 1).

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

Enfeksiyonlar:

AFINITOR'un 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). AFINITOR tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal enfeksiyonlar (aspergiloz ya da kandidiyaz), veya pneumocystis jirovecii (carinii) pnömonisi (PJP, PCP) ve Hepatit B virüsünün reaktivasyonu da dahil olan viral enfeksiyonlar gibi lokalize ve sistemik enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonların bazıları şiddetlidir (örn. sepsis, solunum veya karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır) ve nadiren ölüme yol açabilmektedir.

Hekimler ve hastalar, artan enfeksiyon riski karşısında dikkatli olmalı, AFINITOR kullanılırken enfeksiyon semptom ve belirtilerine dikkat etmeli ve bir enfeksiyon tanısı konulursa derhal uygun tedaviyi hızlı bir şekilde başlatmalıdırlar. AFINITOR ile tedaviye ara verilmesi veya tedavinin bırakılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – Tablo 1). Önceden var olan enfeksiyonlar, AFINITOR ile tedaviye başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve tam olarak iyileşmelidir.

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

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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

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

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı:

Eşzamanlı olarak ACE 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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Oral ülserler:

AFINITOR ile tedavi edilen hastalarda ağız ülserleri, stomatit ve oral mukozit gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu tip durumlarda topikal tedaviler önerilmektedir; diğer yandan alkol 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).

Böbrek yetmezliği olayları:

AFINITOR 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).

Pulmoner emboli:

Pulmoner emboli bildirilmiş ve acil bir güvenlik izlemi olarak değerlendirilmiştir.

Laboratuvar testleri

Böbrek fonksiyonu:

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

Kan glukozu:

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

Kan lipidleri:

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

Hematolojik parametreler:

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

İlaç-ilaç etkileşimleri:

CYP3A4'ün ve/veya çoklu ilaç atım pompası P glikoprotein (PgP) inhibitörleri ve indükleyicileri ile bir arada uygulamadan kaçınılmalıdır. Eğer orta derece kuvvetli bir CYP3A4 ve/veya PgP inhibitörü veya indükleyicisi ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılamıyorsa, öngörülen EAA değerine dayalı olarak AFINITOR doz ayarlamaları göz önünde bulundurulabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı uygulama, everolimusun plazma konsantrasyonlarında önemli ölçüde artış ile sonuçlanır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu durumda doz önerilerinde bulunabilmek için henüz yeterli veri mevcut değildir. Dolayısıyla, AFINITOR ve kuvvetli inhibitörler ile eşzamanlı tedavi önerilmemektedir.

AFINITOR, dar terapötik indekse sahip, oral uygulanan CYP3A4 substratları ile kombinasyon halinde alınırken, ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle dikkatli olunmalıdır. AFINITOR, oral uygulanan dar terapötik indekse sahip CYP3A4 substratları (örn., pimozid, terfenadin, astemizol, sisaprid, kinidin veya ergot alkaloid türevleri) ile birlikte alındığı takdirde hasta, oral uygulanan CYP3A4 substratının ürün bilgisinde tarif edilen istenmeyen etkiler açısından izlenmelidir (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 Farmakokinetik özellikler).

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

Yara iyileşmesi komplikasyonları:

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

Karsinoid tümörler:

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

Aşılar:

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

Laktoz:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Everolimus CYP3A4'ün bir substratı ve çoklu ilaç atım pompası P-glikoproteininin (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 intestinal hücrelerden dışa atılımını ya da metabolizmasını azaltarak kandaki everolimus konsantrasyonlarını yükseltebilirler.

Everolimus konsantrasyonlarını düşüren CYP3A4 ve PgP indükleyicileri:

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

Tablo 2. Diğer etkin maddelerin everolimus üzerindeki etkileri

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

Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakunavir, 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 güçte CYP3A4 inhibitörleri veya PgP inhibitörlerinin eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılamazsa dikkat gösterilmelidir. Hastalara orta şiddette bir CYP3A4 5 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 inhibitör ün kullanılması bırakılırsa, Afinitor dozu eşzamanlı uygulamanın başlatılmasından önce kullanılan doza döndürülmeden önce en az 2 ila 3 günlük (en yaygın kullanılan orta güçteki inhibitörler için ortalama eliminasyon süresi) bir arınma periyodu düşünülmelidir.
İmatinib	EAA ↑ 3,7 kat C _{maks} ↑ 2,2 kat	
Verapamil	EAA ↑3,5 kat (aralık 2,2-6,3) C _{maks} ↑2,3 kat (aralık1,3-3,8)	
Siklosporin oral	EAA ↑2,7 kat (aralık 1,5-4,7) C _{maks} ↑1,8 kat (aralık 1,3-2,6)	
Flukonazol	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir.	
Diltiazem		
Dronedaron	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir.	
Amprenavir, fosamprenavir	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir.	
Greyfurt suyu ya da CYP3A4/PgP'yi etkileyen diğer besinler	İncelenmemiştir. Maruziyette artış beklenir (etki, geniş ölçüde değişkenlik gösterir).	Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

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

Plazma konsantrasyonları everolimus tarafından değiştirilebilecek ajanlar:

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. Bununla birlikte barsakta CYP3A4 ve PgP inhibisyonu dışlanamamaktadır. 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 anlamlı bir etki beklenmez (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 everolimus 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 (ACE) inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı:
Eşzamanlı olarak ACE inhibitörü (örn. ramipril) tedavisi alan hastalar anjiyoödem açısından daha yüksek risk altında olabilirler (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Aşılar:

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

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 kullanılmalıdır (örn., oral, enjekte veya implante östrojen içermeyen hormonal doğum kontrol yöntemi, progesteron bazlı doğum kontrol hapları, histerektomi, tübal ligasyon, tam kaçınma, bariyer yöntemleri, rahim içi araç [RIA] ve/veya kadının/erkeğin kısırlaştırılması). AFINATOR kullanan erkek hastalar baba olma girişiminde bulunmaktan alıkonmamalıdır.

Gebelik dönemi

AFINATOR'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında embriyotoksisite ve fetotoksisite dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlarda olası riskleri bilinmemektedir. AFINATOR gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Güvenlilik profili, onaylı endikasyonlara yönelik dördü randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışma ve beşi açık etiketli faz I ve faz II çalışmalar olan dokuz klinik çalışmada AFINITOR ile tedavi edilen 2.470 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, hiperglisemi, ağırlıkta azalma, kaşıntı, asteni, periferik ödem, hiperkolesterolemi, epistaksis, 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, yorgunluk, enfeksiyonlar, pnömonit, diyare, asteni, trombositopeni, nötropeni, dispne, lenfopeni, proteinüri, hemoraji, hipofosfatemi, döküntü, hipertansiyon, aspartat aminotransferaz (AST) artışı, alanin aminotransferaz (ALT) artışı ve pnömoni 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 içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiliğe göre sıralanarak sunulmuştur.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar^a

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi

Yaygın: Nötropeni, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni

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, hiperlipidemi, hipofosfatem, diabetes mellitus, hipokalemi, dehidrasyon, hipokalsemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıklar

Çok yaygın: Disguzi, başağrısı

Yaygın olmayan: Aguzi

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kapağı ödemi

Yaygın olmayan: Konjunktivit

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Konjestif kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, hemoraji^b

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu, baş, boyun ve göğüs bölgesinde kızarıklık ve sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Pnömonit^c, epistaksis

Yaygın: Öksürük, dispne

Yaygın olmayan: Hemoptizi, pulmoner embolizm

Seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Stomatit^d, diyare, bulantı

Yaygın: Ağızda kuruma, karın ağrısı, ağız ağrısı, dispepsi, disfaji, mukozal inflamasyon, kusma

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın: Yükselmiş alanin aminotransferaz, yükselmiş aspartat aminotransferaz

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın: Kuru cilt, tırnak bozukluğu, hafif saç dökülmesi, eritem, akne, tırnak kırılması, el-ayak sendromu, ciltte döküntü, cilt lezyonları

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek yetmezliği, proteinüri, kanda kreatinin artışı

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 bozukluklar

Çok yaygın: Yorgunluk, periferik ödem, asteni

Yaygın: Pireksi

Yaygın olmayan: Kalp-dışı göğüs ağrısı

Seyrek: Bozulmuş yara iyileşmesi

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Ağırlık azalması

^a'Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar' sistem organ sınıfı içindeki tüm reaksiyonları içerir ve yaygın olarak pnömوني ve yaygın olmayan olarak da herpes zoster, sepsis ve izole fırsatçı enfeksiyonları (örn. aspergillozis, kandidiyazis, pneumocystis jirovecii (carinii) pnömونisi (PJP, PCP) ve hepatit B) içerir.

^bTek tek listelenmemiş farklı kanama olaylarını içerir

^cYaygın: pnömونit, 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.

Klinik açıdan anlamlı laboratuvar anormallikleri:

Birleşik çift-kör faz III güvenlilik veritabanında, $\geq 1/10$ 'luk bir insidansa sahip (çok yaygın, azalan sıklıkta sıralanmıştır) olan aşağıdaki yeni ya da kötüleşme gösteren klinik açıdan anlamlı laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir.

- Hematoloji: hemoglobin azalması, lenfosit azalması, beyaz kan hücresi azalması, trombosit azalması ve nötrofil azalması (ya da birlikte pansitopeni);
- Klinik biyokimya: glukoz (açlık) azalması, kolesterol artışı, trigliserid artışı, AST artışı, fosfat azalması, ALT artışı, kreatinin artışı ve potasyum azalması.

Gözlemlenen anormalliklerin çoğu hafif (derece 1) ya da orta düzeyde (derece 2) olmuştur. Derece 3/4 hematoloji ve biyokimya anormallikleri aşağıdakileri içermektedir:

- Hematoloji: lenfosit azalması, hemoglobin azalması (çok yaygın); nötrofil azalması, trombosit sayısında azalma, beyaz kan hücresi azalması (tümü yaygın).
- Klinik biyokimya: glukoz (açlık) artışı (çok yaygın), fosfat azalması, potasyum azalması, AST artışı, ALT artışı, kreatinin artışı, kolesterol (total) artışı, trigliserid artışı (tümü yaygın).

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, immünosupresan periyotları sırasında beklenen bir olaydır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

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

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası spontan raporlarda, eşzamanlı ACE inhibitörü kullanımı ile birlikte ya da tek başına anjiyödem bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Tüm doz aşımı vakalarında, destekleyici genel önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01XE10

Etki mekanizması

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

mTOR yolağının aktivasyonu, meme kanserinde endokrin tedavi ajanlarına karşı dirence katkıda bulunan kritik bir adaptif değişikliktir. Endokrin tedavi ajanlarının etkilerinden kaçınmak üzere çeşitli sinyal ileti yolları aktive olur. Yolaklardan biri PI3K/Akt/mTOR yolağı olup esas olarak aromataz inhibitörlerine (AI) dirençli ve uzun süreli östrojenden yoksun meme kanseri hücrelerinde aktive olur. Meme kanseri hücrelerinde Akt aktivasyonuna bağlı olarak AI'lerine direnç, eşzamanlı everolimus uygulaması ile tersine çevrilebilir. *In vitro* çalışmalar, östrojene bağımlı ve HER2+ meme kanseri hücrelerinin, everolimusun inhibitor etkilerine duyarlı olduklarını ve everolimus ile Akt, HER2 ya da AI'leri ile kombine tedavinin, everolimusun anti-tümör aktivitesini sinerjistik bir biçimde artırdığını göstermektedir.

Klinik çalışmalar

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri

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

hastalık karakteristikleri başlangıç demografikleri ve önceki anti-neoplastik kullanımları genel anlamda dengelidir. Medyan yaş 61 olup (28 - 93) %75 beyazdır. AFINITOR artı eksemestan alanlarda medyan kör tedavi süresi 24 hafta, plasebo artı eksemestan'da 13.4 haftadır.

Etkilik bulguları, 510 lokal ve 320 merkezi PFS sonrası final analizden elde edilmiştir. Progresyonda plasebo + eksemestandan everolimusa geçilmemiştir.

Çalışma, lokal değerlendirmeye göre medyan PFS'de yaklaşık 2.5 kat uzama (medyan: 7.82 ay karşısında 3.19 ay), progresyon veya ölüm riskinde %55 düşüş (PFS HR 0.45; %95 GA: 0.38, 0.54; p <0.0001; lokal araştırması değerlendirmesi) ile everolimus + eksemestan için plasebo + eksemestana kıyasla anlamlı düzeyde farklı klinik fayda göstermiştir.

Bağımsız merkezi radyolojik değerlendirmeye dayalı PFS analizi sonuçları desteklemiş ve medyan PFS'de 2.7 kat uzama göstermiş (11.01 ay karşısında 4.14 ay), progresyon veya ölüm riskinde %62 düşüşle sonuçlanmıştır (PFS HR 0.38; %95 GA: 0.31, 0.48; p <0.0001).

Araştırmacı RECIST dayalı değerlendirmesine göre objektif yanıt everolimus + eksemestan kolunda hastaların %12.6'sında (%95 GA: 9.8, 15.9), plasebo + eksemestan kolunda %1.7'sinde gözlenmiştir (%95 GA: 0.5-4.2; kollar karşılaştırıldığında p<0.0001). Klinik fayda kontrol kolunda %26.4, everolimus + eksemestan'da %51.3'dir (p<0.0001).

Nihai genel sağkalım (OS) analizi zamanında, medyan OS süresi plasebo + eksemestan koluna karşı everolimus + eksemestan kolu için sırasıyla 26.6 aya karşı 31 aydır [HR = 0.89 (%95 CI: 0.73 ila 1.10; p = 0.1426)]

12 ay PFS everolimus + eksemestan kolunda %33 ve plasebo + eksemestan'da %11'dir.

Hesaplanan PFS tedavi etkisi, araştırmacı değerlendirmesine göre planlı alt grup PFS analizi ile desteklenmiştir. Analiz edilen tüm gruplarda, everolimus + eksemestan ile pozitif tedavi etkisi gözlenmiş, plasebo + eksemestan karşısında hesaplanan olasılık oranı (HR) 0.25 ila 0.62 aralığındadır. . Alt grup analizleri, önceki hormonal tedavi hassasiyeti ve organ metastazına bakılmaksızın ve ayrıca başlıca demografik ve prognostik alt gruplar arasında homojen ve tutarlı tedavi etkisi göstermiştir.

Everolimus + eksemestan kolunda hastaların %70.8'inde plasebo + eksemestanda % 29.7'sine oranla tümör küçülmesi görülmüştür.

ECOG PS'de kötüleşme (≥ 1 puan) veya QLQ-C30 alanı puanlarında kötüleşmeye (≥ 5) geçen süre açısından iki tedavi grubu arasında klinik veya istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Kemik üzerinde etkiler: Bu konuda uzun vadeli veri mevcut değildir. BOLERO-2'den bildirilen karşılaştırmalı veriler tedavinin ilk 12 haftasında serum kemik döngüsü belirteçlerinde belirgin düzelme göstermekte, bu da kemik döngüsüne olumlu bir etkiye işaret etmektedir.

Pankreas orijinli ilerlemiş nöroendokrin tümörlerin tedavisi:

RADIANT-3 (CRAD001C2324 - ilerlemiş pankreatik nöroendokrin tümör (pNET) hastalarında plasebo artı en iyi destek tedaviye (BSC) karşı AFINITOR artı BSC ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli faz III çalışma) , medyan PFS'de % 65 risk azalması (HR 0.35; % 95 GA (GA: Güven aralığı): 0.27, 0.45; p<0.0001) ve 2.4 katlık bir uzama (4.6 aya karşı 11.04 ay) ile plaseboya karşı AFINITOR'un istatistiksel olarak anlamlı klinik faydasını göstermiştir. RADIANT-3'e son 12 ay içinde progrese olan ilerlemiş pNETi hastaları kaydedilmiş, önceki sitotoksik kemoterapi (evet/hayır) ve WHO performans durumuna (1 ve 2'ye karşı 0) göre sınıflandırılmışlardır. BSC içinde Somatostatin analoglarına izin verilmiştir.

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

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

Toplam 410 hasta AFINITOR 10 mg/gün (n=207) veya plaseboya (n=203) 1:1 orandaramandomize edilmiş, demografikler iyi dengelenmiştir (medyan yaş 58, % 55 erkek, % 78.5 Beyaz). AFINITOR kolunda medyan kör tedavi süresi 37.8 hafta, plaseboda 16.1 haftadır.

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

RADIANT-2 (CRAD001C2325 - gastrointestinal veya akciğer orijinli ilerlemiş nöroendokrin tümörü (karsinoid tümör) hastalarında plasebo + depo oktreetide (Sandostatin LAR®) karşı AFINITOR + depo oktreetide ilişkin randomize, çift kör, çok merkezli faz III çalışma) medyan PFS'de (11.33 aya karşı 16.43 ay; HR 0.77; % 95 GA: 0.59 ila 1.00; p=0.026) primer PFS'de % 23 risk azalması ile sonuçlanan 5.1 aylık uzama ile plaseboya karşı AFINITOR'un klinik faydasına dair kanıt sağlamıştır.

Birincil sonlanım noktası, araştırmacının radyolojik incelemesine göre RECIST'e göre PFS'dir. Radyolojik progresyondan sonra hastalar araştırmacı tarafından körlenmiş: plaseboya randomize edilenler daha sonra açık etiketli AFINITOR kullanabilmiştir.

İkincil sonlanım noktaları güvenilirlik, en iyi genel yanıt, yanıt süresi ve OS'i içermektedir.

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

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

Renal hücreli kanser hastalarının tedavisi:

Daha önce uygulanan VEGFR-TKI (vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü) tedavisine (sunitinib, sorafenib, ya da sunitinib ve sorafenib birlikte) rağmen ilerleyen, metastatik renal hücreli karsinom hastalarında, BSC ile birlikte 10 mg/gün AFINATOR ve plasebonun karşılaştırıldığı, faz III, uluslararası, çok merkezli, randomize çift kör çalışmada, bevacizumab ve interferon-alfa ile ön tedaviye izin verilmiş, hastalar, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) prognostik puanına (olumlu-, orta-, kötü-risk grupları) ve daha önce uygulanan antikanser tedaviye göre (daha önce 1'e karşılık 2 VEGFR-TKI) sınıflandırılmıştır.

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

416 hasta 2:1 AFINATOR (n=277) veya plasebo (n=139) alacak şekilde randomize edilmiş, demografik veriler oldukça dengelidir (Medyan yaş [61; 27 - 85], %78 erkek, %88 Beyaz, önceki VEGFR-TKI terapi sayısı [1 tedavi: % 74, 2 tedavi: %26]). AFINATOR alanlarda medyan kör tedavisüresi 141 gün iken, plaseboda 60 gündür.

Planlanmış analizden elde edilen bulgular, birincil sonlanım (ilerlemenin olmadığı sağkalım) açısından AFINATOR'un plaseboya üstünlüğünü (sağkalım değeri sırasıyla 4.9 ve 1.9 ay) göstermiş; ilerleme veya ölüm riskinde istatistiksel anlamlı bir düşme (%67) olmuştur.

Altı aylık PFS plasebo ile % 9'a kıyasla AFINATOR ile %36'dür.

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

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 AFINATOR 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 AFINATOR 10 mg'a sistemik maruziyeti (EAA ile ölçülen) %22 oranında ve doruk plazma konsantrasyonu C_{maks} değerini %54 oranında

azaltmıştır. Düşük yağlı öğünler EAA'yi %32 ve C_{maks} değerini %42 azaltmıştır. Ancak besinler emilim sonrası faz konsantrasyonu-zaman profili üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmamıştır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

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

Kararlı durum farmakokinetiği:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalar: İki tekli oral dozun kullanıldığı everolimus çalışmasında, normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere göre bozulmuş karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülerde AFINITOR'un güvenlik, 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 AFINITOR kullanılması ile ilgili bir endikasyon yoktur (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

Maruziyet-yanıt ilişkileri: İleri evre pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalarda zamana göre normalize edilmiş everolimus C_{min} değerinin (çalışma başlangıcından olay - hastalık progresyonu veya ölüm gibi bir progresyonsuz sağ kalım olayı - zamanına kadar C_{min} -zaman eğrisi altındaki alan/(çalışma başlangıcından olaya kadar geçen süre) şeklinde tanımlanır) daha yüksek olması ile birlikte daha uzun progresyonsuz sağ kalım düşündüren bir eğilim belirgin olmuştur (İleri evre pankreatik nöroendokrin tümörü olan hastalar için risk oranı 0.73; 95% GA (Güven aralığı): 0.50 - 1.08 ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalar için risk oranı 0.66; 95% GA: 0.40 - 1.08). İleri evre pNET ve ileri evre karsinoid tümörü olan hastalarda Everolimus C_{min} değeri tümör büyüklüğündeki azalma olasılığını 5ng/ml'ye ile 10 ng /ml'ye maruziyet değişikliği için sırasıyla 1.62 ve 1.46 ihtimaller oranı ile etkilemiştir ($p < 0.001$).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Everolimusun klinik öncesi güvenlilik profili sıçanlarda, farelerde, mini-domuzlarda, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Temel hedef organlar şunlardır: Birçok türde erkek ve dişi üreme sistemleri (testiküler tübüler bozulma, epididimiste sperm içeriğinin azalması ve uterus atrofisi), sıçanlarda ve farelerde akciğerler (alveolar makrofajlarda artış), maymun ve mini-domuzlarda pankreas (ekzokrin hücresinin sırasıyla degranülasyon ve vaküolasyonu ve maymunda adacık hücrelerinin dejenerasyonu), yalnızca sıçanlarda gözler (lentiküler ön sütür çizgisi opasiteleri). Sıçanların (tübüler epitelde yaşa bağlı lipofusin artışı ve hidronefroza artışlar) ve farelerin (altta yatan lezyonların alevlenmesi) böbreklerinde küçük değişiklikler gözlenmiştir. Maymunlarda veya mini-domuzlarda, böbrek toksisitesine rastlanmamıştır.

Arka plandaki hastalıkların (sıçanlarda kronik miyokardit, maymunların plazmasında ve kalbinde *coxsackie* virüs enfeksiyonu, mini-domuzların gastrointestinal kanalında koksidiyoz, farelerde ve maymunlarda deri lezyonları), everolimus tedavisiyle alevlendiği gözlenmiştir. Bu

bulgular genellikle terapötik maruziyet aralığının içindeki ya da üstündeki sistemik maruziyet düzeylerinde gözlenmiştir; buna tek istisna, yüksek doku dağılımının gözlemlendiği sıçanlardır; sıçanlarda bu durum terapötik maruziyet aralığının altında bir düzeyde meydana gelmiştir.

Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilité çalışmasında, 0.5 mg/kg ve daha yüksek everolimus dozları testis morfolojisinde değişikliğe neden olmuş, 5 mg/kg everolimus, sperm motilitesini, sperm sayısını ve plazma testosteron düzeylerini azaltarak erkek fertilitesinde azalmaya yol açmıştır. Bu etkinin geri dönüşümlü olduğu yolunda kanıtlar bulunmuştur.

Hayvan üreme çalışmalarında dişi fertilitesi etkilenmemiştir. Ancak dişi sıçanlarda ≥ 0.1 mg/kg düzeyinde oral everolimus dozları (günde 10 mg'lık dozu alan hastalarda EAA_{0-24sa} düzeyinin yaklaşık %4'ü) implantasyon öncesindeki kaybın artmasıyla sonuçlanmıştır.

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

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 mercek bulgularının haricinde (genç hayvanların daha duyarlı olduğu görülen), günde 0.5 ila 5 mg/kg'lık dozlarda yetişkin hayvanlara kıyasla juvenil hayvanlarda everolimusun advers etkilerine duyarlılık açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 4 hafta boyunca 0.5 mg/kg/güne kadar olan dozlarda juvenil maymunlarda ilgili toksisite belirgin olmamıştır.

İlgili genotoksisite sonlanım noktalarının değerlendirildiği genotoksisite 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 onkojenik etki meydana getirmemiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/AL/PVC blisterler

Ambalaj büyüklüğü: 30, 60 ve 90 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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy-İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Fax: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI:

130/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

21.01.2011 / -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ: