قرص

اورولیـمـوس

سبحان آنکولوژی

(۵ و ۱۰ میلی گرم)

قبل از مصرف دارو،اطلاعات مندرج در این بروشور را بدقت مطالعه نمایید.

- بروشور را نگهدارید، ممکن است مجددا نیاز به مطالعه آن داشته باشید.
- اگر سوالات بیشتری در این زمینه دارید، از پزشک یا داروساز خود بپرسید.
- این دارو فقط برای شما تجویز شده است، مصرف آن را به دیگران توصیه نکنید؛ حتی اگر علایمی مشابه بیماری شما داشته باشند، زیرا ممکن است برای آنها مضر باشد.

مطالب مندرج در این بروشور

۱- اورولیموس چیست و در چه مورد مصرف می شود؟
۲- اطلاعات/ اقدامات ضروری پیش از مصرف اورولیموس
۳- اورولیموس چگونه مصرف می شود؟
۴- عوارض جانبی احتمالی
۵- شرایط نگهداری اورولیموس
۶- اطلاعات بیشتر

۱- اورولیموس چیست و در چه مورد مصرف می شود؟

اورولیموس، مهارکننده ی هدف مکانیکی راپامایسین (mTOR)،یک عامل ضد سرطانی و سرکوبگر ایمنی ماکرولیدی است. اورولیموس برای درمان موارد زیر بکار می رود:
سرطان پستان پیشرفته گیرنده هورمون مثبت، گیرنده رشد اپیدرمال انسانی -۲ منفی:
درمان زنان یائسه با سرطان پستان پیشرفته گیرنده هورمون مثبت،گیرنده عامل رشد اپیدرم انسان؛ ۲- سرطان پستان(HER2)منفی در ترکیب با اکزمستان پس از شکست درمان با لتروزول یا آناستروزول .
تومورهای نوروآندوکرین پیشرفته با منشاء لوزالمعده:
درمان تومورهای نوروآندوکرین پیشرفته با منشا لوزالمعده در بیماران بزرگسال مبتلا به بیماری غیر قابل حذف توسط جراحی، موضعی پیشرفته یا متاستاتیک.
محدودیت های مصرف – در درمان بیماران مبتلا به تومورهای کارسینوئید عملکردی اندیکاسیون درمانی ندارد.
کارسینومای سلول کلیه ی پیشرفته:
درمان بیماران بزرگسال با کارسینومای سلولی کلیه پیشرفته بعد از شکست درمان با سانیتینیب یا سورافنیب .
آنژیومیلیپوماهای کلیوی با گره های برجسته اسکلروزی :
درمان بیماران بزرگسال با آنژیومیلیپوماهای کلیه و گره های برجسته اسکلروزی که نیاز به جراحی فوری ندارند.
آستروسیتوم ساب اپیندیمال سلول بزرگ (Subependymal giant cell astrocytoma) :
درمان بیماران بزرگسال و کودک مبتلا به آستروسیتوماهای ساب اپندمال سلول بزرگ همراه با گره های برجسته اسکلروزی که نیازمند مداخله پزشکی هستند اما داوطلب درمان با برش جراحی نیستند.
موارد مصرف off label:
– تومورهای کارسینوئید، پیشرونده، پیشرفته
داده های حاصل از کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با شاهد دارونما در فاز III کارآزمایی در بیماران مبتلا به تومورهای نوروآندوکرین درجه خفیف و متوسط که همراه با سندروم کارسینوئید است،مصرف اورولیموس (درترکیب با اکتروتاید طولانی اثر به صورت تکراریذیر) برای این وضعیت تایید می کنند .
– ماکروگلوبولینمی والدنشتروم، برگشت پذیربا مقاوم
داده های کارآزمایی فاز II در بیماران مبتلا به ماکروگلوبولینمی والدنشتروم برگشت پذیر/مقاوم، مصرف اورولیموس را برای این بیماری تایید می کنند. جهت تعیین نقش اورولیموس در این شرایط ممکن است کارآزمایی های بیشتر لازم باشند.

۲- قبل از اینکه اورولیموس را مصرف کنید

اورولیموس در موارد زیر نباید تجویز شود:
در صورت حساسیت به ماده موثره دارو یا هر یک از اجزای جانبی موجود در اورولیموس، سیرولیموس، یا دیگر مشتقات راپامایسین
بارداری یا احتمال آن

شیردهی
کودکان: ایمنی و اثربخشی اورولیموس در پیوند کلیه یا کبد، سرطان های پیشرفته سلول کلیوی، تومورهای پیشرفته عصبی-حرون ریز لوزالمعده، یا آنژیومیلیپوماهای کلیوی همراه با گره های برجسته اسکلروزی در غیاب آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ دربیماران جوان تر از ۱۸ سال ثابت نشده است. اورولیموس در بیماران با سن کم تر از ۱ سال با آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ موردمطالعه قرار نگرفته است .
سالمندان: به طور کلی تفاوتی در ایمنی و اثربخشی دارو میان سالمندان و بیماران جوان تر مشاهده نشده است.

احتیاطات لازم در زمان مصرف اورولیموس:

سمیت ریوی:
پنومونی غیر عفونی در حدود ۱۹٪ از بیماران تحت درمان با اورولیموس گزارش شده است. شیوع پنومونی غیر عفونی درجه ۳ و ۴ به ترتیب با ۴٪ و ۲٪ ، بود. بیماری بینابینی ریوی و/یا فیبروز غیر عفونی همراه مصرف اورولیموس مشاهده شده است. موارد منجر به فوت مشاهده شده است. پنومونیت غیر عفونی ممکن است به قطع دارو یا با بدون درمان گلوکوکورتیکوئیدی پاسخ مثبت، اما گاه موارد مرگ آور نیز رخ داده اند. پنومونی باید در تشخیص افتراقی درنظرگرفته شود. به بیماران توصیه کنید از هر گونه علامت جدید و یا تشدید علائم تنفسی را سریعاً گزارش دهند.

عفونت ها:
اورولیموس دارای ویژگی سرکوبگر ایمنی است و ممکن است بیماران را مستعد بیماری های باکتریایی، قارچی، ویروسی و پروتوزوئایی، ازجمله عفونت با پاتوژن های فرصت طلب سازد. عفونت های محلی و سیستمیک از جمله پنومونی، عفونت های مایکوباکتریایی، سایرعفونت های باکتریایی، عفونت های قارچی (ازجمله بازغمال سازی ویروس هپاتیت B) و عفونت های قارچی تهاجمی مانند آسپرژیلوس ،کاندیدیازیس یا پنومونی P. Jiroveci در بیماران مصرف کننده اورولیموس رخ داده اند. برخی از این عفونت ها شدید (به عنوان مثال منجر به سپسیس یا نارسایی تنفسی یا کبدی) و یا کشنده بوده اند. درمان عفونت های قارچی تهاجمی پیشین را قبل از شروع درمان با اورولیموس کامل کنید. آگاه باشید و اطمینان حاصل کنید که بیماران از خطر افزایش عفونت همراه بااورولیموس آگاهی دارند؛ برای علائم و نشانه های عفونت گوش به زنگ باشید. اگر عفونتی تشخیص داده شود، درمان مناسب را به موقع انجام دهید و وقفه یا قطع مصرف اورولیموس را در نظر بگیرید. اگر عفونت قارچی سیستمیک تهاجمی تشخیص داده شود، مصرف اورولیموس را قطع و با ضد قارچ مناسب درمان کنید. این وضعیت به علت خطر سرکوب بیش از حد سیستم ایمنی می تواند باعث افزایش حساسیت به عفونت شود، و داروهای ترکیبی سرکوبگر ایمنی را با احتیاط مصرف کنید.

زخم دهان:
زخم دهان، استوماتیت و موکوزیت دهانی در بیماران درمان شده با اورولیموس با احتمال ۴۴٪ تا ۸۶٪ اتفاق افتاده است. استوماتیت درجه ۱ و ۴ در ۲٪ تا ۹٪ بیماران گزارش شده است. در چنین مواردی، درمان های موضعی توصیه می شوند، اما از الکل، پراکسید هیدروژن، و دهانشویه های حاوی بد و یا آویشن دوری کنید، زیرا ممکن است این شرایط را تشدید کنند. از مواد ضد قارچ استفاده نکنید مگر اینکه عفونت قارچی تشخیص داده شود.

اثرات کلیوی:
افزایش کراتینین سرم گزارش شده است. مواردی از نارسایی کلیوی (از جمله نارسایی حاد کلیه)، و برخی از آنها با پیامد مرگبار مشاهده شده اند.
در بیماران پیوند کلیه، اورولیموس به همراه دوز استاندارد سیکلوسپورین خطر سمیت کلیوی را افزایش می دهد که منجر به کاهش سرعت پالایش گلومرولی می شود. به منظور کاهش اختلال عملکرد کلیوی، دوزهای کاهش یافته سیکلوسپورین برای مصرف در ترکیب با اورولیموس مورد نیاز است. بر عملکرد کلیه در هنگام مصرف اورولیموس در ترکیب با سیکلوسپورین نظارت داشته باشید. در صورتی که عملکرد کلیوی بعد از تنظیم دوز بهبودی نداشته باشد و یا اگر اختلال عملکرد با دارو در ارتباط باشد، سایر گزینه های درمانی سرکوبگر ایمنی را در نظر بگیرید. هنگام استفاده از داروهای دیگر که منجر به اختلال عملکرد کلیوی می شوند ، احتیاط کنید.
در گیرندگان پیوند کبد، اورولیموس با دوز استاندارد تاکرولیموس مورد مطالعه قرار نگرفته است . از دوزهای پایین تاکرولیموس توام با اورولیموس استفاده کنید تا خطر بالقوه سمیت کلیوی را به حداقل برسانید. پروتئینوری گزارش شده است. استفاده از اورولیموس با سیکلوسپورین در بیماران پیوندی با افزایش پروتئینوری همراه بوده است. خطر پروتئینوری با افزایش حداقل غلظت اورولیموس در کل خون افزایش می یابد.
مراقب عملکرد کلیه (نیتروژن اوره سرم (BUN) ، کراتینین سرم، پروتئین ادرار) در ابتدا و به طور دوره ای باشید، به ویژه اگر عوامل خطرساز برای اختلال بیشتر وجود دارند.
حذف مهارکننده های کلسیئورین از رژیم های سرکوب کننده ایمنی ممکن است منجر به رد پیوند حاد شود.

واکسن (غیر فعال):
داروهای سرکوب کننده ایمنی ممکن است اثرات درمانی واکسن را کاهش دهد.
مدیریت: اثربخشی واکسن ممکن است کاهش یابد. واکسیناسیون مناسب سالانه را حداقل ۲ هفته قبل از آغاز یک سرکوب کننده ایمنی کامل کنید. در صورت واکسیناسیون در طول درمان باسرکوب کننده های ایمنی، دوز بعدی را حداقل ۳ ماه پس از قطع داروهای سرکوب کننده ایمنی تزریق کنید .اصلاح درمانی را در نظر بگیرید.

واکسن (فعال):
داروهای سرکوب کننده ایمنی ممکن است اثرات نامطلوب / سمی واکسن ها را افزایش دهند. ممکن است عفونت های ناشی از واکسن ایجاد شود. داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی ممکن است اثر درمانی واکسن ها (زنده) را کاهش دهند.
مدیریت: از مصرف واکسن زنده با داروهای سرکوب کننده ایمنی اجتناب کنید. واکسن زنده تضعیف شده نباید حداقل ۳ ماه بعد از داروهای سرکوب کننده ایمنی استفاده شوند. از استفاده همزمان بپرهیزید.

لنفوم و سایر بدخیمی ها:
بیماران دریافت کننده اورولیموس در ریسک بالای ابتلا به لنفوم و دیگر بدخیمی ها، به ویژه موارد پوستی هستند. این خطر ظاهراً به شدت و مدت سرکوب سیستم ایمنی مربوط است تا اینکه با استفاده از هر داروی خاص مرتبط باشد.
از آنجایی که در بیماران افزایش خطر ابتلا به سرطان پوست معمول است، به بیماران توصیه شود که با پوشیدن لباس های محافظ و استفاده از یک کرم ضد آفتاب با عامل حفاظتی بالا، کمتر در معرض آفتاب و نور ماوراء بنفش قرار گیرند.

ترومبوز پیوند کلیه:
افزایش خطر ترومبوز وریدی و شریانی کلیه، که منجر به از دست رفتن پیوند شده ، بیشتر در طی ۳۰ روز پس از پیوند، گزارش شده است.

ترومبوز شریان کبدی:
مهارکننده های mTOR با افزایش ترومبوز شریان کبدی مرتبط هستند. موارد گزارش شده بیشتر در طی ۳۰ روز پس از پیوند رخ داده اند و اغلب نیز باعث از دست دادن پیوند یا مرگ می شوند. بنابراین اورولیموس را زودتر از ۳۰ روز پس از پیوند کبد تجویز نکنید.

پیوند قلب:
در یک مطالعه بالینی جدید از بیماران پیوند قلب de novo، که رژیم سرکوب کننده های ایمنی را با یا بدون القاء درمان دریافت کرده اند، افزایش مرگ و میر، اغلب همراه با عفونت جدی، در طی ۳ ماه اول پس از پیوند مشاهده شد .استفاده در پیوند قلب توصیه نمی شود.

آنژیوادم:
اورولیموس با گسترش آنژیوادم مرتبط بوده است. مصرف همزمان با سایر داروهایی که سبب آنژیوادم می شوند (به عنوان مثال، مهارکننده های ACE) ممکن است خطر ابتلا به آنژیوادم را افزایش دهند.

بهبودی زخم و تجمع مایع:
اورولیموس بهبود زخم را به تاخیر می اندازد و وقوع عوارض مرتبط با زخم، مانند باز شدن زخم، عفونت زخم، فتق محل عمل، لنفوسل، و سروما را افزایش می دهد. این عوارض مرتبط با زخم ممکن است به مداخله جراحی بیشتر نیاز داشته باشند.
اورولیموس را در دوره قبل از عمل جراحی با احتیاط مصرف کنید. تجمع عمومی مایع ، از جمله ادم محیطی (به عنوان مثال، لنفوادم) و سایر انواع تجمع مایع موضعی، از جمله افیوژن پریکاردیال و پرده جنب و آسیت گزارش شده اند.

هیپرلیپیدمی:
افزایش کلسترول سرم و تری گلیسریدیس از شروع اورولیموس که نیازمند درمان آنتی لیپید باشد گزارش شده است؛ خطر ابتلا به چربی خون با غلظت بالای اورولیموس در خون افزایش می یابد. درمان آنتی لیپید ممکن است سطوح چربی را در بیماران دریافت کننده اورولیموس به مقادیر طبیعی نرساند.
هیپرلیپیدمی را چک و به طور دقیق درمان کنید. در صورت امکان، کنترل لیپید مطلوب را قبل از شروع درمان با اورولیموس به دست آورید. قبل از شروع یک رژیم سرکوبگر سیستم ایمنی حاوی اورولیموس، خطرات و مزایای آن را در بیماران مبتلا به چربی خون در نظر بگیرید. همچنین، خطرات و مزایای استفاده از درمان با اورولیموس را در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی شدید مقاوم مجدداً ارزیابی کنید. اورولیموس در بیماران مبتلا به سطوح کلسترول پایه بیش از ۳۵۰ میلیگرم بر دسی لیتر مطالعه نشده است.
به علت تداخل با سیکلوسپورین، مطالعات بالینی اورولیموس و سیکلوسپورین در بیماران پیوند کلیه، به شدت بیماران را از دریافت مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز یعنی سیمواستاتین و لوواستاتین برحذر داشته است.

دیابت:
افزایش گلوکز سرم رایج است؛ ممکن است نیاز باشد انسولین ویا درمان هیپوگلایسمی خوراکی در بیماران مبتلا به دیابت را تغییر داد. تحقیقات نشان داده اند که اورولیموس خطر ابتلا به دیابت ملیتوس را بعد از پیوند افزایش می دهد، غلظت قند خون را در بیماران مصرف کننده اورولیموس چک کنید، به ویژه هنگامی که همراه با دیگر داروهای القاء کننده هیپرگلیسمی تجویز می شود. در صورت امکان، کنترل قند خون مطلوب را قبل از شروع درمان با اورولیموس به دست آورید.

اثرات هماتولوژیک :
کاهش هموگلوبین، لنفوسیت ها، نوتروفیل ها و پلاکت ها در مطالعات بالینی گزارش شده است. پایش شمارش کامل سلول های خونی را قبل از شروع درمان با اورولیموس و سپس به صورت دوره ای در نظر داشته باشید. مصرف همزمان اورولیموس با سیکلوسپورین ممکن است خطر ابتلابه میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک/ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک پورپورا/سندرم اورمیک همولیتیک را افزایش دهد.

ناباروری :
اورولیموس ممکن است باعث ناباروری شود. در زنان، ناهنجاری قاعدگی، آمنوره ثانویه و افزایش هورمون جسم زرد و هورمون محرک فولیکول رخ داده است. آزواسپرمی یا الیگواسپرمی ممکن است مشاهده شود. اورولیموس یک داروی آنتی پرولیفراتیو است و بر سلول هایی که سرعت تقسیم بالایی دارند، مانند سلول های جنسی تاثیر می گذارد.

عدم تحمل گالاکتوز:
اورولیموس را برای بیماران مبتلا به مشکلات ارثی نادر شامل عدم تحمل گالاکتوز، کمبود لاکتوز Lapp یا جذب ناقص گلوکز-گالاکتوز تجویز نکنید، زیرا ممکن است باعث اسهال و جذب ناقص شود .
عوامل خطر را: احتیاطات لازم برای حمل و نقل و دفع را رعایت کنید.(NIOSH [گروه ۱])

استفاده در دوره باردار : رده بارداری D
در مطالعات تولید مثل حیوانات، عوارض جانبی در دوزهای مواجهه کمتر نسبت به دوز های مواجهه تجویزی در انسان مشاهده شده است. بر اساس مکانیسم عمل، در صورت تجویز در طول حاملگی ممکن است باعث آسیب به جنین شود. زنانی را که پتانسیل بارداری دارند به جلوگیری از بارداری و استفاده از روش های کنترل بارداری موثردر طول درمان و تا ۸ هفته پس از قطع مصرف اورولیموس توصیه کنید.

استفاده در شیردهی:
مشخص نیست که آیا اورولیموس در شیر ترشح می شود یا نه. به دلیل پتانسیل عوارض جانبی جدی در نوزاد شیرخوار، باید از شیر دادن اجتناب کرد.

تست های آزمایشگاهی در دوره درمان:
بر عملکرد کلیه، از جمله اندازه گیری نیتروژن اوره سرم، کراتینین سرم و پروتئین ادرار، گلوکز ناشتای سرم ، تعداد کل گلبول های خون، و لیپیدها قبل از شروع درمان و بعد از آن به طور دوره ای نظارت کنید. بر عملکرد کلیه، به ویژه هنگامی که بیماران دارای عوامل خطر دیگری هستند که ممکن است باعث اختلال عملکرد کلیوی شوند، نظارت داشته باشید. بررسی سرم گلوکز ناشتا و پروفایل چربی سرم قبل از شروع درمان و سپس به طور دوره ای، بعلاوه مدیریت بیماری با درمان مناسب پزشکی توصیه می شود. زمانی که اورولیموس همراه با سایر داروهایی که احتمالا سبب القاء هیپرگلیسمی می شوند تجویز می شود، نظارت بیشتر بر روی آن توصیه می شود. بیماران را از نظر پروتئینوری و علائم و نشانه های عفونت مورد نظارت قرار دهید. غلظت های حداقل اورولیموس و سیکلوسپورین در خون را بررسی کنید.

تداخلات دارویی:
در صورت مصرف داروهای دیگر، حتی اگر داروی بدون نسخه بوده باشد، موضوع را با پزشک یا داروساز خود در میان بگذارید. تداخلات و یا مشکلاتی که در زیر ذکر می شوند، بر پایه ی اهمیت بالینی انتخاب شده اند.

مهارکننده های ACE
زمانی که اورولیموس همراه با مهارکننده های ACE تجویز می شود،خطر آنژیوادم افزایش می یابد.

آنتی باکتریال ها
ممکن است غلظت پلاسمایی اورولیموس در پلاسما توسط کلاریترومایسین و تلیترومایسین افزایش یابد. شرکت سازنده ی اورولیموس توصیه می کند که از مصرف همزمان پرهیز شود؛ غلظت پلاسمایی اورولیموس توسط اریترومایسین افزایش می یابد (کاهش دوز اورولیموس را در نظر بگیرید)؛ غلظت پلاسمایی اورولیموس بر اثر ریفامپیسین کاسته می شود (از مصرف همزمان بپرهیزید یا افزایش دوز اورولیموس را مد نظر قرار دهید).

داروهای ضد افسردگی
ممکن است غلظت پلاسمایی اورولیموس توسط گیاه علف چای کاسته شود. شرکت سازنده اورولیموس توصیه می کند که از مصرف همزمان بپرهیزید.

مواد ضد قارچ
غلظت پلاسمایی اورولیموس بر اثر کتوکونازول بالا می رود. شرکت تولید کننده کتوکونازول توصیه می کند که از مصرف همزمان بپرهیزید. ممکن است غلظت پلاسمایی اورولیموس توسط ایتراکونازول، پوساکونازول و وریکونازول افزایش یابد. شرکت سازنده اورولیموس توصیه می کند که از مصرف همزمان پرهیز شود.

داروهای ضد سایکوز
از استفاده همزمان مواد سایتوتوکسیک یا کلوزاپین اجتناب کنید (افزایش خطر ابتلا به اگرانولوسیتوز)

داروهای ضد ویروس
ممکن است غلظت پلاسمایی اورولیموس توسط آتازانایر، دارونایر، ایندیناویر، ریتونایر و ساکینایویرافزایش یابد. شرکت سازنده اورولیموس توصیه می کند که از مصرف همزمان پرهیز شود.

بلوک کننده های کانال کلسیم
غلظت پلاسمایی هر دو دارو ممکن است در اثر مصرف اورولیموس با ورآپامیل بالا رود(کاهش دوز اورولیموس را در نظر بگیرید).

سیکلوسپورین
غلظت پلاسمایی اورولیموس توسط سیکلوسپورین افزایش می یابد(کاهش دوز اورولیموس را در نظر بگیرید)

مواد سایتوتوکسیک
غلظت پلاسمایی اورولیموس توسط ایماتینیب افزایش می یابد (کاهش دوز اورولیموس را در نظر بگیرید)

آب گریپ فروت
شرکت سازنده اورولیموس توصیه می کند که از مصرف همزمان دارو با آب گریپ فروت اجتناب شود.

۳- چگونه اورولیموس را مصرف کنید

مصرف اورولیموس ، می بایست زیر نظر پزشک مجرب در امر شیمی درمانی انجام گیرد؛ تعیین دوز برای بیمار با تصمیم پزشک و بر اساس قد و وزن بیمار انجام می شود.

ملاحظات دوز عمومی:

دوز معمول بزرگسالان:
تومورهای پیشرفته نورو آندوکرین پانکراس/ سرطان سینه/ آنژیومیولیپوماهای کلیوی/کارسینوم سلولی کلیوی – دوز معمول: ۱۰ میلی گرم یک بار در روز.
تنظیم دوز مصرفی: در واکنش های شدید و/ یا غیر قابل تحمل ممکن است نیاز به قطع موقت دوز (با یا بدون کاهش دوز) یا قطع مصرف دارو باشد. اگر کاهش دوز مورد نیاز است، دوز پیشنهاد شده تقریبا ۵۰٪ کمتر از دوز روزانه ای است که قبلا تجویز شده است.

توصیه‌های تنظیم و مدیریت دوز اورولیموس برای واکنش‌های جانبی از جهات تومورهای پیشرفته نوروآندوکرین پانکراس/ سرطان پستان/ آنژیومیولیپوماهای کلیوی/ کارسینوماهای سلول کلیه		
واکنش‌های جانبی	شدت[a]	تنظیم دوز[b] و توصیه‌های مدیریتی
پنومونیت غیر عفونی	درجه ۱: بدون علامت، رادیوگرافی، تنها یافته‌ها	بدون نیاز به تنظیم دوز، پایش مناسب شروع شود
	درجه ۲: علامت‌دار، عدم تداخل با ADL	وقفه درمان را در نظر بگیرید، احتمال عفونت را رد کنید و درمان با کورتیکواستروئیدها را لحاظ کنید تا علائم به ≤ درجه ۱ برسند. اورولیموس را با دوز کمتر مجددا شروع کنید. در صورت عدم بهبودی در عرض ۴ هفته، درمان را متوقف کنید.
	درجه ۳: علامت‌دار، تداخل با ADL[c] کاربرد دارد	اورولیموس قطع شود تا زمانی که علائم به ≤ درجه ۱ برسد. احتمال عفونت را رد کنید و درمان با کورتیکواستروئیدها را در نظر بگیرید. شروع مجدد اورولیموس را با دوز کمتر مد نظر قرار دهید. در صورتی که سمیت به درجه ۲ باز گردد، قطع مصرف، رائز نظر بگیرید.
	درجه ۴: تهدیدکننده حیات،حمایت با تنفس مصنوعی کاربرد دارد	اورولیموس را قطع و احتمال عفونت را رد کنید، و درمان با کورتیکواستروئیدها رائز نظر بگیرید
استوماتیت	درجه ۱: کمترین علائم، زخم غذایی معمولی	بدون نیاز به تنظیم دوز، با دهانشویه غیر الکلی یا آبنمک (۰/۹٪) عارضه را مدیریت کنید چنین باز در روز.
	درجه ۲ : علامت‌دار اما می‌تواند غذا بخورد و زخم اصلاح شده را مبل کند	تا زمان بهبودی تا درجه ≤۱ دوز موقت را قطع کنید. اورولیموس را با همان دوز دوباره شروع کنید. اگر استوماتیت بادرجه ۳بازگردد، دوز را تا زمان بهبود به درجه ≤ ۱ قطع کنید. اورولیموس را با دوز پایین‌تر دوباره شروع کنید . با درمان‌های موضعی ضد درد دهانی مدیریت کنید (مانند بنزوکائین، بوتیل‌اسیتوبنزوات ، تتراکائین هیدروکلراید، متتول، فنل) یا با بدون کورتیکواستروئیدهای موضعی (خمیردوراگی تریامسینولون). [a]
	درجه ۳: علامت‌دار و ناتوان درغذا خوردن یا آب خوردن کافی به صورت خوراکی	تا زمان بهبودی تا درجه ≤۱ دوز موقت را قطع کنید. اورولیموس را با دوز پایین‌تر دوباره شروع کنید.با درمان‌های موضعی ضد درد دهانی(یعنی بنزوکائین، بوتیل-اسیتوبنزوات ، تتراکائین هیدروکلراید، متتول، فنل) یا با بدون کورتیکواستروئیدهای موضعی مدیریت کنید. (خمیر خوراگی تریامسینولون). [a]
	درجه ۴: علائم همراه با پیامدهای تهدیدکننده زندگی	اورولیموس را قطع و با روش مناسب پزشکی مرتبط درمان کنید.
سایر سمیت‌های غیرهماتولوژیک (به استثنای وقایع متابولیک)	درجه ۱:	اگر سمیت قابل تحمل باشد، نیازی به تنظیم دوز نیست.درمان پزشکی و نظارت مناسب را آغاز کنید.
	درجه ۲:	اگر سمیت قابل تحمل باشد، نیازی به تنظیم دوز نیست.درمان مناسب پزشکی را آغاز و بیمار را پایش کنید. اگر سمیت غیر قابل تحمل شود، تا زمان بهبودی تا درجه ≤۱ دوز موقت را قطع کنید. اورولیموس را با همان دوز دوباره شروع کنید. اگر سمیت در درجه ۲ برگردد، اورولیموس را تا بازیابی به درجه ≤ ۱ متوقف کنید. اورولیموس را با دوز پایین‌تر دوباره شروع کنید.
	درجه ۳:	تا زمان بهبودی تا درجه ≤۱ دوز موقت را قطع کنید.درمان مناسب پزشکی را شروع و بیمار را پایش کنید. شروع مجدد اورولیموس را با دوز کمتر در نظر بگیرید. در صورت برگشت سمیت درجه ۳، قطع مصرف را در نظر بگیرید.
	درجه ۴:	اورولیموس را قطع و درمان پزشکی مناسب را در نظر بگیرید.
حوادث متابولیک (به عنوان مثال، هیپرگلیسمی، دیس‌لیپیدمی)	درجه ۱:	نیازی به تنظیم دوز نیست. معالجه پزشکی مناسب را آغازو بیمار را پایش کنید.
	درجه ۲:	نیازی به تنظیم دوز نیست. معالجه پزشکی مناسب را آغاز و نظارت کنید.
	درجه ۳:	دوز موقت را قطع کنید. مجدد اورولیموس را با دوز کمتر شروع کنیدبا درمان پزشکی مناسب مدیریت و بیمار را پایش کنید.
	رتبه ۴:	درمان با اورولیموس را قطع و درمان پزشکی مناسب را در نظر بگیرید.

aشرح درجه شدت: ۱ = علائم خفیف، ۲ = علایم متوسط، ۳ = علایم شدید، ۴ = علائم تهدید کننده زندگی.
b اگر کاهش دوز مورد نیاز باشد، دوز پیشنهادی تقریبا ۵۰٪ کمتر از دوز تجویزی قبلی است.
c= ADL فعالیت های زندگی روزانه.
d از مصرف مواد حاوی الکل، پراکسید هیدروژن، ید و مشتقات آیودین برای مدیریت استوماتیت بپرهیزید، زیرا ممکن است زخم های دهان را بدتر کنند.

آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ
دوز اولیه: ۴.۵ mg/m یک بار در روز، از نزدیکترین دوز دارو استفاده کنید.
از ترکیب قرص ها و قرص برای سوسپانسیون خوراکی به منظور رسیدن به دوز مطلوب نهایی اجتناب کنید.
تنظیم دوز : از پایش درمانی دارو جهت تعیین دوز بعدی استفاده کنید.
در صورت نیاز دوز را با فواصل ۲ هفته تنظیم کنید تا به غلظت حداقل ۵ تا ۱۵ نانوگرم/میلی لیتر برسید و آن راحفظ کنید. برای غلظت های حداقل کمتراز ۵ نانوگرم در میلی لیتر، دوز روزانه را تا ۲.۵ میلی گرم افزایش دهید. برای غلظت های حداقل بیش از ۱۵ نانوگرم/میلی لیتر،دوز روزانه را به ۲.۵ میلی گرم کاهش دهید. اگر برای بیماران دریافت کننده کمترین قدرت دارو، کاهش دوز لازم باشد، دارو را به صورت یک روز در میان تجویز کنید.
برای واکنش های جانبی شدید یا غیر قابل تحمل، درمان را به طور موقت یا دائم قطع کنید. اگر پس از شروع دوباره کاهش دوز لازم باشد، دوز اورولیموس را حدود ۵۰٪ کاهش دهید. اگر برای بیماران دریافت کننده کمترین قدرت دارو، کاهش دوز لازم باشد، دارو را به صورت یک روز در میان تجویز کنید.

دوز های off- label – تومورهای کارسینوئید پیشرفته:
۱۰ میلی گرم یکبار در روز (به همراه اکتروتید با تأثیر درازمدت قابل تکرار) تا زمانی که بیماری پیشرفت یا دارو ایجاد سمیت کند.
والدنسترموم ماکروگلوبینمی، برگشت پذیر یا مقاوم: ۱۰ میلی گرم یکبار در روز تا زمانی که بیماری پیشرفت یا دارو ایجاد سمیت کند.
کودکان:

آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ
۱ ساله و بزرگتر: به بخش بزرگسالان برای دوزبندی مراجعه کنید.
اختلال عملکرد کبدی: تومورهای پیشرفته نوروآندوکرین لوزالمعده/ سرطان پیشرفته سلول کلیوی / سرطان پستان / آنژیومیولیپوماهای کلیوی
اختلال کبدی خفیف (child-pugh کلاس A): ۷.۵ میلی گرم در روز؛ اگر به خوبی تحمل نشود ممکن است به ۵ میلی گرم یابد.
اختلال کبدی متوسط (child-pugh کلاس B): ۵ میلی گرم در روز؛ اگر به خوبی تحمل نشود ممکن است به ۲.۵ میلی گرم کاهش یابد.
اختلال کبدی شدید (child-pugh کلاس C): در صورتی که مزایای مورد نظر بیش از خطر آن باشد، دوز ۲.۵ میلی گرم در روزممکن است بکار رود، اما نباید از آن بیشتر شود.
پیوند کبد / پیوند کلیه-اختلال کبدی خفیف (child-pugh کلاس A): دوز روزانه اولیه را تا حدود یک سوم از دوز روزانه پیشنهادی معمول کاهش دهید. بر غلظت خون نظارت کنید تا تنظیمات بیشتری را در صورت لزوم انجام دهید.
اختلال کبدی متوسط یا شدید (child-pugh کلاس B یا C): دوز روزانه را نصف دوز روزانه پیشنهادی اولیه کاهش دهید. بر غلظت خون نظارت کنید تا تنظیمات بیشتری را در صورت لزوم انجام دهید.

آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ
اختلالات کبدی خفیف یا متوسط (child-pugh کلاس B یا C): ممکن است نیاز به تنظیم دوز اولیه وجود نداشته باشد.
انتخاب دوز بعدی بایدبه صورت فردی براساس پایش دارو درمانی انجام گیرد.
اختلال کبدی چندگانه (child-pugh کلاس C): دوز شروع اورولیموس را تا حدود ۵۰٪ تا ۲.۵ میلیگرم/ متر مربع بکار در روز کاهش دهید.

پایش دارو درمانی:
اورولیموس– نظارت معمول بر غلظت دارویی اورولیموس در کل خون برای همه بیماران توصیه می شود. محدوده درمانی توصیه شده اورولیموس ۳ تا ۸ نانوگرم برمیلی لیتر (پیوند کبد و کلیه) و ۵ تا ۱۵ نانوگرم در میلی لیتر (آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ)می باشد. به علائم و نشانه های بالینی، بیویسی بافت و پارامترهای آزمایشگاهی با دقت توجه کنید.
نظارت بر غلظت های خونی اورولیموس در بیماران مبتلا به اختلال کبدی در طول تجویز همزمان با القاء کننده ها یا مهارکننده های CYP3A4/ P-gp، در هنگام جایگزینی فرمولاسیون های سیکلوسپورین، و یادر زمان کاهش دوز سیکلوسپورین مطابق با غلظت هدف توصیه شده حائز اهمیت است.
تنظیمات دوز اورولیموس باید بر اساس غلظت های حداقل مشاهده شده ۴ یا ۵ دوز پس از تغییر دوزهای قبلی باشد. سیکلوسپورین یااورولیموس تداخل دارد و در نتیجه، اگر قرار گرفتن در معرض سیکلوسپورین کاهش یابد، ممکن است غلظت اورولیموس کاهش یابد. تاکرولیموس دارای تداخل فارماکوکینتیک کمی با اورولیموس یا بدون تداخل است، وار این رو، در صورت کاهش مواجهه با تاکرولیموس، غلظت اورولیموس کاهش نمی یابد.
محدوده درمانی توصیه شده اورولیموس ۳ تا ۸ نانوگرم/میلی لیتر برای پیوند کبد و کلیه بر اساس یک روش سنجش کروماتوگرافی مایع متصل به طیف سنجی جرمی پیاپی (LC-MS/MS) می باشد. در حال حاضر ، ممکن است غلظت خونی اورولیموس در خون ، با استفاده از روش های کروماتوگرافی یا ایمنی سنجی اندازه گیری شود. از آنجا که غلظت خونی کل اورولیموس بستگی به روش مورد استفاده دارد، غلظت های نمونه به دست آمده برای یک بیمار پیرو استفاده از روش های مختلف ممکن است قابل جایگزینی نباشد و می بایست دانش کافی برای روش اختصاصی مورد نظر به منظور بررسی نتایج را در نظر داشت. . بنابراین، ارتباط با آزمایشگاه جهت انجام سنجش باید حفظ شود.

پیوند کبد
تاکرولیموس: به منظور به حداقل رساندن خطر بالقوه سمیت کلیوی، هم دوز تاکرولیموس و هم محدوده هدف برای غلظتهای خونی حداقل زمانی که همراه با یک رژیم اورولیموس تجویز گردد باید کاهش یابد.
محدوده درمانی توصیه شده تاکرولیموس زمانی که همراه بااورولیموس تجویز شود، بر اساس حداقل غلظت خونی(C-0h) ۳ از ۳ تا ۵ نانوگرم/میلی لیترتا ۳ هفته پس از اولین دوز اورولیموس (حدود ماه ۲) و تا ماه ۱۲ پس از پیوند است.

پیوند کلیه

سیکلوسپورین:
محدوده های درمانی پیشنهادی سیکلوسپورین در هنگام تجویز با اورولیموس عبارتند از ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانوگرم/میلی لیتر طی ماه ۱ پس از پیوند، ۷۵ تا ۱۵۰ نانوگرم/میلی لیتر درماه های ۲ و ۳پس از پیوند، ۵۰ تا ۱۰۰ نانوگرم/میلی لیتر در ماه ۴ پس از پیوند، و ۲۵ تا ۵۰ نانوگرم/میلی لیتر از ۶ تا ۱۲ ماه پس از پیوند.
اگر اختلال عملکرد کلیوی پیشرونده باشد، زیرم درمان باید تنظیم کرد. دربیماران پیوند کلیه، دوز سیکلوسپورین باید براساس غلظت خونی حداقل سیکلوسپورین باشد.
آستروسیتوم ساب اپندیمال سلول بزرگ – برسطوح حداقل اورولیموس در کل خون در همه بیماران به طور معمول