PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 2,5 mg tablete
Afinitor 5 mg tablete
Afinitor 10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Afinitor 2,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 74 mg laktoze.

Afinitor 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 149 mg laktoze.

Afinitor 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 297 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Afinitor 2,5 mg tablete

Bijele do žućkaste, izduljene tablete približno 10,1 mm duge i 4,1 mm široke, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „LCL" na jednoj te oznakom „NVR" na drugoj strani.

Afinitor 5 mg tablete

Bijele do žućkaste, izduljene tablete približno 12,1 mm duge i 4,9 mm široke, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „5" na jednoj te oznakom „NVR" na drugoj strani.

Afinitor 10 mg tablete

Bijele do žućkaste, izduljene tablete približno 15,1 mm duge i 6,0 mm široke, ukošenoga ruba bez ureza, s utisnutom oznakom „UHE" na jednoj te oznakom „NVR" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore

Afinitor je indiciran u kombinaciji s eksemestanom za liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnog na hormonske receptore, a negativnog na HER2/neu, u žena u postmenopauzi bez simptomatske visceralne bolesti nakon recidiva ili progresije bolesti do kojih je došlo nakon uzimanja nesteroidnog inhibitora aromataze.

Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači

Afinitor je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro ili umjereno diferenciranih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u gušterači, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću.

Neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

Afinitor je indiciran za liječenje neresektabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih (gradus 1 ili gradus 2) nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima, u odraslih bolesnika s progresivnom bolešću (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Karcinom bubrežnih stanica

Afinitor je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon liječenja lijekovima koji ciljano djeluju protiv čimbenika rasta vaskularnog endotela (VEGF-ciljana terapija).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Afinitorom mora započeti i nadgledati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Afinitor je dostupan u obliku tableta od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg za različite režime doziranja.

Preporučena doza je 10 mg everolimusa jednom dnevno. Liječenje treba nastaviti sve dok postoji klinička dobit ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu, već uzeti uobičajeno propisanu sljedeću dozu.

Prilagodba doze zbog nuspojava
Zbrinjavanje suspektnih teških i/ili nepodnošljivih nuspojava moglo bi zahtijevati smanjenje doze i/ili privremeni prekid liječenja Afinitorom. Za nuspojave stupnja 1, prilagođavanje doze obično nije potrebno. Ako je potrebno smanjenje doze, preporučuje se doza od 5 mg dnevno pri čemu doza ne smije biti manja od 5 mg dnevno.

Tablica 1 sadrži sažetak preporuka za prilagođavanje doze kod specifičnih nuspojava (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1 Preporuke za prilagođavanje doze Afinitora

Nuspojava	**Težina[1]**	**Prilagođavanje doze Afinitora**
Neinfektivni pneumonitis	Stupanj 2	Razmotriti prekid liječenja dok se simptomi ne poboljšaju do stupnja ≤1. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno. Prekinuti liječenje ako nema oporavka unutar 4 tjedna.
	Stupanj 3	Privremeno prekinuti liječenje dok simptomi ne dođu do stupnja ≤1. Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid liječenja.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Stomatitis	Stupanj 2	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤1. Ponovno započeti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati stomatitis stupnja 2, prekinuti primjenu do oporavka do stupnja ≤1. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 3	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤1. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Druge nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje)	Stupanj 2	Ako je toksičnost podnošljiva, nije potrebno prilagođavanje doze. Ako toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinuti primjenu do oporavka do stupnja ≤1. Ponovno započeti liječenje u istoj dozi. Ako se vrati toksičnost stupnja 2, prekinuti liječenje do oporavka do stupnja ≤1. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 3	Privremeno prekinuti primjenu do oporavka na stupanj ≤1. Razmotriti ponovno uvođenje liječenja u dozi od 5 mg dnevno. Ako se vrati toksičnost stupnja 3, razmotriti prekid liječenja.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	Stupanj 2	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Stupanj 3	Privremeni prekid primjene. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
Trombocitopenija	Stupanj 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9$/l)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤1 ($\geq 75 \times 10^9$/l). Ponovno započeti liječenje u istoj dozi.
	Stupanj 3 i 4 ($<50 \times 10^9$/l)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤1 ($\geq 75 \times 10^9$/l). Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.

Neutropenija	Stupanj 2 ($\geq 1x10^9/l$)	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Stupanj 3 ($<1, \geq 0,5x10^9/l$)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤2 ($\geq 1x10^9/l$). Ponovno započeti liječenje u istoj dozi.
	Stupanj 4 ($<0,5x10^9/l$)	Privremeni prekid primjene do oporavka do stupnja ≤2 ($\geq 1x10^9/l$). Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
Febrilna neutropenija	Stupanj 3	Privremeni prekid primjenu do oporavka do stupnja ≤2 ($\geq 1,25x10^9/l$) i povlačenja vrućice. Ponovno započeti liječenje u dozi od 5 mg dnevno.
	Stupanj 4	Prekinuti liječenje.
[1] Stupnjevi se temelje na Zajedničkoj terminologiji za nuspojave (CTCAE) v3.0 Nacionalnog instituta za rak (NCI)		

Posebne populacije
Stariji bolesnici (≥65 godina)
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
- Blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh A) – preporučena doza je 7,5 mg dnevno.
- Umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh B) – preporučena doza je 5 mg dnevno.
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh C) – Afinitor se preporučuje samo ako željena dobit od liječenja premašuje potencijalni rizik. U tom slučaju, doza ne smije biti veća od 2,5 mg dnevno.

Dozu se mora prilagoditi ako se bolesnikov jetreni status (prema Child-Pugh klasifikaciji) promijeni tijekom liječenja (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost Afinitora u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Afinitor je potrebno uzimati peroralno, jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, dosljedno ili uz obrok ili bez obroka (vidjeti dio 5.2). Afinitor tablete moraju se progutati cijele sa čašom vode. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge derivate rapamicina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je učinak specifičan za cijelu skupinu derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući intersticijsku bolest pluća) učestalo se prijavljuje u bolesnika koji uzimaju Afinitor (vidjeti dio 4.8). Neki su slučajevi bili teški i rijetko doveli do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa mora se uzeti u obzir u bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, pleuralni izljev, kašalj ili dispneja, te u kojih su odgovarajućim pretragama isključeni infekcija, novotvorine i drugi nemedicinski uzroci. Pri diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa potrebno je isključiti oportunističke infekcije kao

što je pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP/PCP) (vidjeti niže „Infekcije“). Bolesnike se mora savjetovati da odmah prijave nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih simptoma.

Bolesnici u kojih se razviju radiološke promjene koje govore u prilog neinfektivnog pneumonitisa, a koji imaju malo simptoma, ili uopće nemaju simptoma, mogu nastaviti liječenje Afinitorom bez prilagodbe doze. Ako su simptomi umjereni (stupanj 2) ili teški (stupanj 3) možda će biti indicirana primjena kortikosteroida dok se klinički simptomi ne povuku.

U bolesnika koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida za liječenje neinfektivnog pneumonitisa može se razmotriti profilaksa PJP/PCP.

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može povećati sklonost bolesnika prema bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim uzročnicima (vidjeti dio 4.8). Lokalizirane i sistemske infekcije, uključujući upalu pluća, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije, kao što je aspergiloza, kandidijaza ili PJP/PCP i virusne infekcije uključujući reaktivaciju hepatitis B virusa, opisane su u bolesnika koji su uzimali Afinitor. Neke od ovih infekcija su bile teške (npr. dovele su do sepse, zatajenja disanja ili jetre) i ponekad smrtonosne.

Liječnici i bolesnici moraju biti svjesni povećanog rizika za nastanak infekcije tijekom primjene Afinitora. Već postojeće infekcije potrebno je pravilno liječiti i potpuno izliječiti prije početka liječenja Afinitorom. Za vrijeme uzimanja Afinitora, potrebno je biti na oprezu zbog mogućnosti pojave simptoma i znakova infekcije; u slučaju potvrde dijagnoze infekcije, odmah je potrebno započeti odgovarajuće liječenje i razmotriti privremeni ili trajni prekid primjene Afinitora.

Ako je postavljena dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, liječenje Afinitorom potrebno je odmah i trajno prekinuti i u bolesnika provesti odgovarajuće antifungalno liječenje.

U bolesnika koji su primali everolimus prijavljeni su slučajevi PJP/PCP, ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP se može povezati s istodobnom primjenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. Kada je potrebna istodobna primjena kortikosteroida ili drugih imunosupresiva, potrebno je razmotriti profilaksu za PJP/PCP.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti koje se očituju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni na anafilaksiju, dispneju, crvenilo, bol u prsima ili angioedem (tj. oticanje dišnih puteva ili jezika, s ili bez poremećaja disanja) zabilježene su pri primjeni everolimusa (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, koji uključuje ulceracije u usnoj šupljini i oralni mukozitis, najčešće je zabilježena nuspojava u bolesnika liječenih Afinitorom (vidjeti dio 4.8). Stomatitis se većinom javlja unutar prvih 8 tjedana liječenja. Ispitivanje s jednom skupinom u postmenopauzalnih bolesnica s rakom dojke liječenih Afinitorom plus eksemestanom ukazalo je na to da bi bezalkoholna oralna otopina kortikosteroida, primijenjena kao otopina za ispiranje usta tijekom prvih 8 tjedana liječenja, mogla smanjiti incidenciju i težinu stomatitisa (vidjeti dio 5.1). Zbrinjavanje stomatitisa stoga može uključivati profilaktičku i/ili terapijsku primjenu topikalnih pripravaka, kao što je uporaba

bezalkoholne oralne otopine kortikosteroida kao otopine za ispiranje usta. Međutim, proizvodi koji sadrže alkohol, vodikov peroksid, jod i derivate majčine dušice moraju se izbjegavati, jer mogu dovesti do pogoršanja stanja. Preporučuje se praćenje zbog moguće pojave gljivične infekcije te njezino liječenje, osobito u bolesnika koji se liječe steroidnim lijekovima. Antimikotici se ne smiju koristiti, osim ako nije dijagnosticirana gljivična infekcija (vidjeti dio 4.5).

Slučajevi zatajenja bubrega

Slučajevi zatajenja bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), neki sa smrtnim ishodom, bili su prijavljeni u bolesnika liječenih Afinitorom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti funkciju bubrega osobito u bolesnika koji imaju dodatne rizične čimbenike koji bi mogli dodatno oštetiti funkciju bubrega.

Laboratorijski testovi i praćenje

Funkcija bubrega
Prijavljen je porast kreatinina u serumu, obično umjeren te proteinurija (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući mjerenje dušika iz ureje u krvi (BUN – engl. *blood urea nitrogen*), proteina u mokraći ili kreatinina u serumu, prije početka liječenja Afinitorom i periodično nakon toga.

Glukoza u krvi
Prijavljena je hiperglikemija (vidjeti dio 4.8). Praćenje glukoze u serumu natašte preporučuje se prije početka terapije Afinitorom i periodično nakon toga. Preporučuje se češće praćenje kada se Afinitor istodobno primjenjuje s drugim lijekovima koji mogu inducirati hiperglikemiju. Kada je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glukoze u krvi prije nego bolesnik počne uzimati Afinitor.

Lipidi u krvi
Prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperkolesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Također se preporučuje praćenje kolesterola i triglicerida u krvi prije početka terapije Afinitorom i periodično nakon toga, kao i liječenje odgovarajućom terapijom.

Hematološki parametri
Prijavljeno je sniženje vrijednosti hemoglobina, broja limfocita, neutrofila i trombocita (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike prije početka liječenja Afinitorom i periodično nakon toga.

Funkcionalni karcinoidni tumori

U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima, Afinitor primijenjen zajedno s depo preparatom oktreotida bio je uspoređen s primjenom placeba i depo preparata oktreotida. U ispitivanju nije postignuta mjera primarnog ishoda za djelotvornost (preživljenje bez progresije bolesti [engl. *progression-free-survival* - PFS]), a interim analiza ukupnog preživljenja [engl. *overall survival,* OS]) brojčano je govorila u prilog skupine koja je primala placebo i depo preparat oktreotida. Stoga, sigurnost primjene i djelotvornost Afinitora u bolesnika s funkcionalnim karcinoidnim tumorima nije utvrđena.

Prognostički čimbenici kod neuroendokrinih tumora s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima

U bolesnika s nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima probavnog sustava ili pluća i dobrim početnim prognostičkim čimbenicima, npr. ileumom kao primarnim sijelom tumora i normalnim vrijednostima kromogranina A ili bez zahvaćenosti kostiju, potrebno je individualno procijeniti koristi i rizike prije početka liječenja Afinitorom. Ograničeni dokaz PFS koristi je prijavljen u podskupini bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (vidjeti dio 5.1).

Interakcije

Mora se izbjegavati istodobna primjena s inhibitorima i induktorima CYP3A4 i/ili pumpe za izbacivanje mnogih lijekova P-glikoproteinom (PgP). Ako se ne može izbjeći istodobna primjena umjerenog inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP, potrebno je pomno pratiti kliničko stanje bolesnika. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze Afinitora prema predviđenom AUC-u (vidjeti dio 4.5).

Istodobno liječenje s potentnim inhibitorima CYP3A4/PgP-a dovodi do dramatičnog povišenja koncentracije everolimusa u plazmi (vidjeti dio 4.5). Za sada nema dovoljno podataka iz kojih bi se moglo preporučiti doziranje u ovoj situaciji. Dakle, istodobno liječenje Afinitorom i potentnim inhibitorima se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri uzimanju Afinitora u kombinaciji s oralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom zbog mogućih interakcija među lijekovima. Ako se Afinitor uzima s peroralno primijenjenim CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom (npr. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, kinidin ili derivati ergot alkaloida), bolesnike je potrebno pratiti kako bi se uočile nuspojave opisane u informacijama o lijeku peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost everolimusu bila je povećana u bolesnika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Primjena Afinitora se preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), samo ako je moguća dobit veća od rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trenutačno nema dostupnih podataka o kliničkoj sigurnosti ili djelotvornosti na temelju kojih bi se mogle donijeti preporuke o prilagođavanju doze za zbrinjavanje nuspojava u bolesnika s oštećenjem jetre.

Cijepljenja

Tijekom liječenja Afinitorom mora se izbjegavati primjena živih cjepiva (vidjeti dio 4.5).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Komplikacije pri cijeljenju rane

Odgođeno cijeljenje rane je učinak povezan sa skupinom derivata rapamicina, uključujući everolimus. Potreban je oprez pri primjeni Afinitora neposredno prije i poslije kirurškog zahvata.

Komplikacije terapije zračenjem

Ozbiljne i teške radijacijske reakcije (poput radijacijskog ezofagitisa, radijacijskog pneumonitisa i radijacijske ozljede kože), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, prijavljene su kada se everolimus uzimao tijekom, ili kratko nakon terapije zračenjem. Oprez je stoga potreban zbog potenciranja radioterapijske toksičnosti u bolesnika koji uzimaju everolimus u kratkom vremenskom razmaku od terapije zračenjem.

Osim toga, prijavljen je i sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije (engl. *radiation recall syndrome*, RRS) u bolesnika koji uzimaju everolimus, a prethodno su primili terapiju zračenjem. U slučaju RRS-a, potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja everolimusom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Everolimus je supstrat za CYP3A4, te također supstrat i umjereni inhibitor PgP. Prema tome, apsorpcija i posljedična eliminacija everolimusa mogu biti pod utjecajem lijekova koji utječu na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i miješani inhibitor CYP2D6.

Poznate i teoretske interakcije s izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP-a navedene su niže u Tablici 2.

CYP3A4 i PgP inhibitori povisuju koncentraciju everolimusa

Tvari koje inhibiraju CYP3A4 ili PgP mogu povisiti koncentraciju everolimusa u krvi smanjenjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

CYP3A4 i PgP induktori snižavaju koncentraciju everolimusa

Tvari koje induciraju CYP3A4 ili PgP mogu sniziti koncentraciju everolimusa u krvi povećanjem metabolizma everolimusa ili njegovog izbacivanja iz stanica crijeva.

Tablica 2 Učinci drugih djelatnih tvari na everolimus

Djelatna tvar po interakciji	**Interakcija – promjena u AUC/C_{max} everolimusa Omjer geometrijskih sredina (zapaženi raspon)**	**Preporuke za istodobnu primjenu**
***Potentni* inhibitori CYP3A4/PgP**		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Istodobna primjena Afinitora i potentnih inhibitora se ne preporučuje.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitano. Očekuje se veliko povećanje koncentracije everolimusa.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
***Umjereni* inhibitori CYP3A4/PgP**		
Eritromicin	AUC ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez ako se ne može izbjeći istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4 ili PgP. Ako je u bolesnika potrebno istodobno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti sniženje doze na 5 mg dnevno ili 2,5 mg dnevno. Međutim, ne postoje klinički podaci uz tu prilagodbu
Imatinib	AUC ↑ 3,7-puta C_{max} ↑ 2,2-puta	
Verapamil	AUC ↑3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	

Oralni ciklosporin	AUC ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-puta (raspon 1,3-2,6)	doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika preporučene prilagodbe doze možda nisu optimalne u svih pojedinaca, stoga se preporučuje pažljivo praćenje nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ako se prekine primjena umjerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 2 do 3 dana (prosječno vrijeme eliminacije za najčešće korištene umjerene inhibitore) prije povratka doze Afinitora na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)	AUC ↑2.5-puta C_{max} ↑2.5-puta	
Flukonazol	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
Amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
Sok od grejpa ili druga hrana koja utječe na CYP3A4/PgP	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost (učinak znatno varira).	Kombinaciju je potrebno izbjegavati.
***Potentni i umjereni* induktori CYP3A4**		
Rifampicin	AUC ↓63% (raspon 0-80%) C_{max} ↓58% (raspon 10-70%)	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu potentnih induktora CYP3A4. Ako je u bolesnika potrebna istodobna primjena potentnog CYP3A4 induktora, mora se razmotriti povećanje doze Afinitora s 10 mg dnevno do najviše 20 mg dnevno s povišenjima od po 5 mg ili manje primijenjenima na 4. i 8. dan nakon početka primjene induktora. Predviđa se da će ta doza Afinitora prilagoditi AUC na raspon uočen bez induktora. Međutim, nema kliničkih podataka za ovakvu prilagodbu doze. Ako se prekine liječenje induktorom, potrebno je uzeti u obzir period ispiranja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vrijeme za značajno smanjenje indukcije enzima) prije povratka doze Afinitora na dozu primjenjivanu prije početka istodobne primjene.
Deksametazon	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Efavirenz, nevirapin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
Gospina trava (*Hypericum perforatum*)	Nije ispitano. Očekuje se jako smanjena izloženost.	Pripravci koji sadrže gospinu travu se ne smiju koristiti tijekom liječenja everolimusom

<u>Lijekovi čiju koncentraciju u plazmi everolimus može promijeniti</u>

Na temelju *in vitro* rezultata, sistemske koncentracije postignute nakon dnevne peroralne doze od 10 mg vjerojatno ne utječu na inhibiciju PgP-a, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i PgP-a u crijevima. Ispitivanje interakcije u zdravih ispitanika pokazalo je da je istodobna primjena oralne doze midazolama, osjetljivog CYP3A4 supstrata, s everolimusom rezultirala 25%-tnim povećanjem C_{max} midazolama i 30%-tnim povećanjem $AUC_{(0\text{-}inf)}$ midazolama. Učinak je vjerojatno posljedica inhibicije CYP3A4 u crijevima izazvane everolimusom. Dakle, everolimus može utjecati na bioraspoloživost istodobno peroralno primijenjenih supstrata CYP3A4.

Međutim ne očekuje se klinički značajna promjena izloženosti sistemski primijenjenih CYP3A4 supstrata (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena everolimusa i depo preparata oktreotida povećala je C_{min} oktreotida s geometrijskim srednjim omjerom (everolimus/placebo) od 1,47. Ne može se utvrditi klinički značajan učinak na djelotvornost everolimusa u bolesnika s uznapredovalim neuroendokrinim tumorima.

Istodobna primjena everolimusa i eksemestana povećala je C_{min} i C_{2h} eksemestana za 45% odnosno 64%. Međutim, među dvjema skupinama bolesnica nije bilo razlika u usporedivim razinama estradiola u stanju dinamičke ravnoteže (4 tjedna). U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore koje su primale spomenutu kombinaciju nije uočen povećani broj nuspojava povezanih s eksemestanom. Nije vjerojatno da bi porast razina eksemestana imao učinka na djelotvornost ili sigurnost primjene.

Istodobna primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenja

Afinitor može utjecati na imunološki odgovor na cijepljenje, pa stoga cijepljenje može biti manje djelotvorno tijekom liječenja Afinitorom. Primjenu živih cjepiva potrebno je izbjegavati tijekom liječenja Afinitorom (vidjeti dio 4.4). Primjeri živih cjepiva su: intranazalno cjepivo protiv gripe, ospice, zaušnjaci, rubeola, oralni polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), žuta groznica, vodene kozice i TY21a tifoidna cjepiva.

Liječenje zračenjem

U bolesnika koji primaju everolimus prijavljeno je potenciranje radioterapijske toksičnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti visoko učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja everolimusa i do 8 tjedana nakon završetka liječenja (npr. hormonski kontraceptivi koji ne sadrže estrogene namijenjeni za oralnu, injekcijsku ili implantacijsku primjenu, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna seksualna apstinencija, metode barijere, intrauterini uložak i/ili sterilizacija žene/muškarca). Bolesnicima muškoga spola ne treba zabraniti da pokušaju postati očevi.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni everolimusa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se primjena everolimusa u trudnoći i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se everolimus u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, u štakora se everolimus i/ili njegovi metaboliti lako izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga žene koje uzimaju everolimus ne smiju dojiti tijekom liječenja te još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nije poznato izaziva li everolimus u liječenih muških i ženskih bolesnika neplodnost, no u bolesnica je uočena amenoreja (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti) i s njome povezana neravnoteža luteinizirajućeg hormona (LH) i hormona koji stimulira folikule (FSH). Na temelju nekliničkih podataka, plodnost u muškaraca i žena može biti smanjena zbog liječenja everolimusom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Afinitor malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno savjetovati da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako tijekom liječenja Afinitorom osjete umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na objedinjenim podacima od 2879 bolesnika liječenih Afinitorom u jedanaest kliničkih ispitivanja, od kojih su pet bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze III, a šest su bila otvorena ispitivanja faze I i faze II, vezana uz odobrene indikacije.

Najčešće nuspojave (incidencija ≥1/10) iz objedinjenih sigurnosnih podataka su (prema padajućem redoslijedu): stomatitis, osip, umor, proljev, infekcije, mučnina, smanjeni apetit, anemija, disgeuzija, pneumonitis, periferni edem, hiperglikemija, astenija, svrbež, gubitak tjelesne težine, hiperkolesterolemija, epistaksa, kašalj i glavobolja.

Najučestalije nuspojave stupnja 3-4 (incidencija ≥1/100 do <1/10) su bile stomatitis, anemija, hiperglikemija, infekcije, umor, proljev, pneumonitis, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, hemoragija, hipofosfatemija, osip, hipertenzija, pneumonija, povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST) i šećerna bolest. Stupnjevi nuspojava određeni su prema CTCAE Verziji 3.0 i 4.03.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 3 prikazana je kategorija učestalosti nuspojava prijavljenih u objedinjenoj analizi razmatranoj za sigurnosno praćenje. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su navedene od najozbiljnjih prema manje ozbiljnima.

Tablica 3 Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	Infekcije [a, *]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Anemija
Često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
Manje često	Pancitopenija
Rijetko	Čista aplazija crvenih krvnih stanica
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Smanjeni apetit, hiperglikemija, hiperkolesterolemija
Često	Hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, diabetes mellitus, hiperlipidemija, hipokalijemija, dehidracija, hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Disgeuzija, glavobolja
Manje često	Ageuzija
Poremećaji oka	
Često	Edem očnog kapka
Manje često	Konjunktivitis
Srčani poremećaji	
Manje često	Kongestivno zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	
Često	Hemoragija [b], hipertenzija, limfedem[g]
Manje često	Navale crvenila, duboka venska tromboza
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	Pneumonitis [c], epistaksa, kašalj
Često	Dispneja
Manje često	Hemoptiza, plućna embolija
Rijetko	Sindrom akutnog respiratornog distresa
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Stomatitis [d], proljev, mučnina
Često	Povraćanje, suha usta, bolovi u abdomenu, upala sluznice, bol u ustima, dispepsija, disfagija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povišena aspartat aminotransferaza, povišena alanin aminotransferaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Osip, svrbež
Često	Suha koža, poremećaj noktiju, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklaza, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, ljuštenje kože, kožne lezije
Rijetko	Angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Proteinurija*, povišenje kreatinina u krvi, zatajenje bubrega*
Manje često	Učestalo dnevno mokrenje, akutno zatajenje bubrega*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Nepravilno menstrualno krvarenje [e]
Manje često	Amenoreja [e]*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Umor, astenija, periferni edem
Često	Pireksija
Manje često	Ne-srčana bol u prsima, otežano cijeljenje rane
Pretrage	
Vrlo često	Gubitak tjelesne težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato[f]	Sindrom odzivne radijacijske upalne reakcije, potenciranje radijacijske reakcije

* Vidjeti i pododjeljak „Opis odabranih nuspojava“

[a] Uključuje sve reakcije unutar klasifikacije organskog sustava ‘infekcije i infestacije’ uključujući (često) pneumoniju, infekciju mokraćnog sustava; (manje često) bronhitis, herpes zoster, sepsu, apsces i izolirane slučajeve oportunističkih infekcija [npr. aspergiloza, kandidijaza, PJP/PCP i hepatitis B (vidjeti također dio 4.4)] i (rijetko) virusni miokarditis

[b] Uključuje različite događaje krvarenja iz različitih mjesta koji nisu pojedinačno navedeni

[c] Uključuje (vrlo često) pneumonitis, (često) intersticijsku plućnu bolest, infiltraciju pluća i (rijetko) plućno alveolarno krvarenje, plućnu toksičnost i alveolitis

[d] Uključuje (vrlo često) stomatitis, (često) aftozni stomatitis, ulceraciju usne šupljine i jezika i (manje često) glosodiniju i glositis

[e] Učestalost temeljena na broju žena od 10 do 55 godina u objedinjenim podacima

[f] Nuspojave identificirane nakon stavljanja lijeka na tržište

[g] Nuspojava je utvrđena na temelju izvješća nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost je utvrđena iz objedinjenih onkoloških ispitivanja sigurnosti.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s ozbiljnim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući smrtni ishod. Reaktivacija infekcije je očekivani događaj tijekom razdoblja imunosupresije.

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan s događajima zatajenja bubrega (uključujući smrtni ishod) i proteinurije. Preporučuje se praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima amenoreje (sekundarna amenoreja i druge menstrualne nepravilnosti).

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, everolimus je bio povezan sa slučajevima PJP/PCP, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima i spontanim prijavama nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je angioedem uz istodobnu primjenu ili bez istodobne primjene s ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4).

Stariji bolesnici

U objedinjenim sigurnosnim podacima, 37% bolesnika liječenih Afinitorom imalo je ≥65 godina. Broj bolesnika s nuspojavama zbog kojih je došlo do prekida primjene lijeka bio je viši u bolesnika s ≥65 godina (20% u odnosu na 13%). Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene bile su pneumonitis (uključujući intersticijsku plućnu bolest), stomatitis, umor i dispneja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Prijavljeno iskustvo s predoziranjem u ljudi je vrlo ograničeno. Jednokratne doze do 70 mg su davane uz prihvatljivu akutnu podnošljivost u odrasloj populaciji. U svim slučajevima predoziranja potrebno je provoditi opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EG02

Mehanizam djelovanja

Everolimus je selektivni mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitor. mTOR je serin-treonin kinaza od ključne važnosti, čija je aktivnost povećana u raznih karcinoma u ljudi. Everolimus se veže na unutarstanični protein FKBP-12, pri čemu stvara kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Inhibicija mTORC1 signalnog puta interferira s translacijom i sintezom proteina tako da smanjuje aktivnost S6 ribosomske protein kinaze (S6K1) i proteina koji veže eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1; engl. *4E-binding protein*) koje reguliraju proteine uključene u stanični ciklus, angiogenezu i glikolizu. Smatra se da S6K1 fosforilira aktivacijsku funkcionalnu domenu 1 estrogenskog receptora, koja je odgovorna za aktivaciju receptora neovisnu o ligandu. Everolimus snižava razine vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) koji potencira procese tumorske angiogeneze. Everolimus je potentni inhibitor rasta i proliferacije tumorskih stanica, endotelnih stanica, fibroblasta i glatkih mišićnih stanica u krvnim žilama te je *in vitro* i *in vivo* pokazano da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore
BOLERO-2 (CRAD001Y2301 ispitivanje), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III Afinitora i eksemestana u odnosu na placebo i eksemestan, provedeno je u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu, u kojih je došlo do recidiva ili progresije bolesti nakon prethodnog liječenja letrozolom ili anastrozolom. Dodatna randomizacija provedena je s obzirom na dokumentiranu osjetljivost na prethodno hormonsko liječenje i prisutnosti visceralnih metastaza. Osjetljivost na prethodno hormonsko liječenje bila je definirana ili kao (1) dokumentirana klinička dobit (potpuni odgovor, djelomičan odgovor, stabilna bolest ≥24 tjedna) od najmanje jedne linije hormonskog liječenja u uznapredovaloj bolesti, ili kao (2) najmanje 24 mjeseca adjuvantnog hormonskog liječenja prije recidiva bolesti.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema RECIST kriterijima (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), na temelju ocjene ispitivača (lokalna radiologija). Suportivne analize PFS-a temeljile su se na neovisnoj centralnoj radiološkoj procjeni.

Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljenje (OS), stopu objektivnog odgovora, stopu kliničke dobiti, sigurnost primjene, promjenu u kvaliteti života i vrijeme do pogoršanja funkcionalnog stanja prema ECOG-u.

Ukupno 724 bolesnice bile su randomizirane u omjeru 2:1 ili u skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=485) ili u skupinu koja je primala kombinaciju placeba i eksemestana (25 mg dnevno) (n=239). U trenutku završne analize OS-a, medijan trajanja liječenja everolimusom bio je 24,0 tjedana (raspon 1,0-199,1 tjedana). Medijan trajanja liječenja eksemestanom bio je dulji u skupini koja je primala everolimus i eksemestan i iznosio je 29,5 tjedana (1,0-199,1) u usporedbi s 14,1 tjedan (1,0-156,0) u skupini koja je primala placebo i eksemestan.

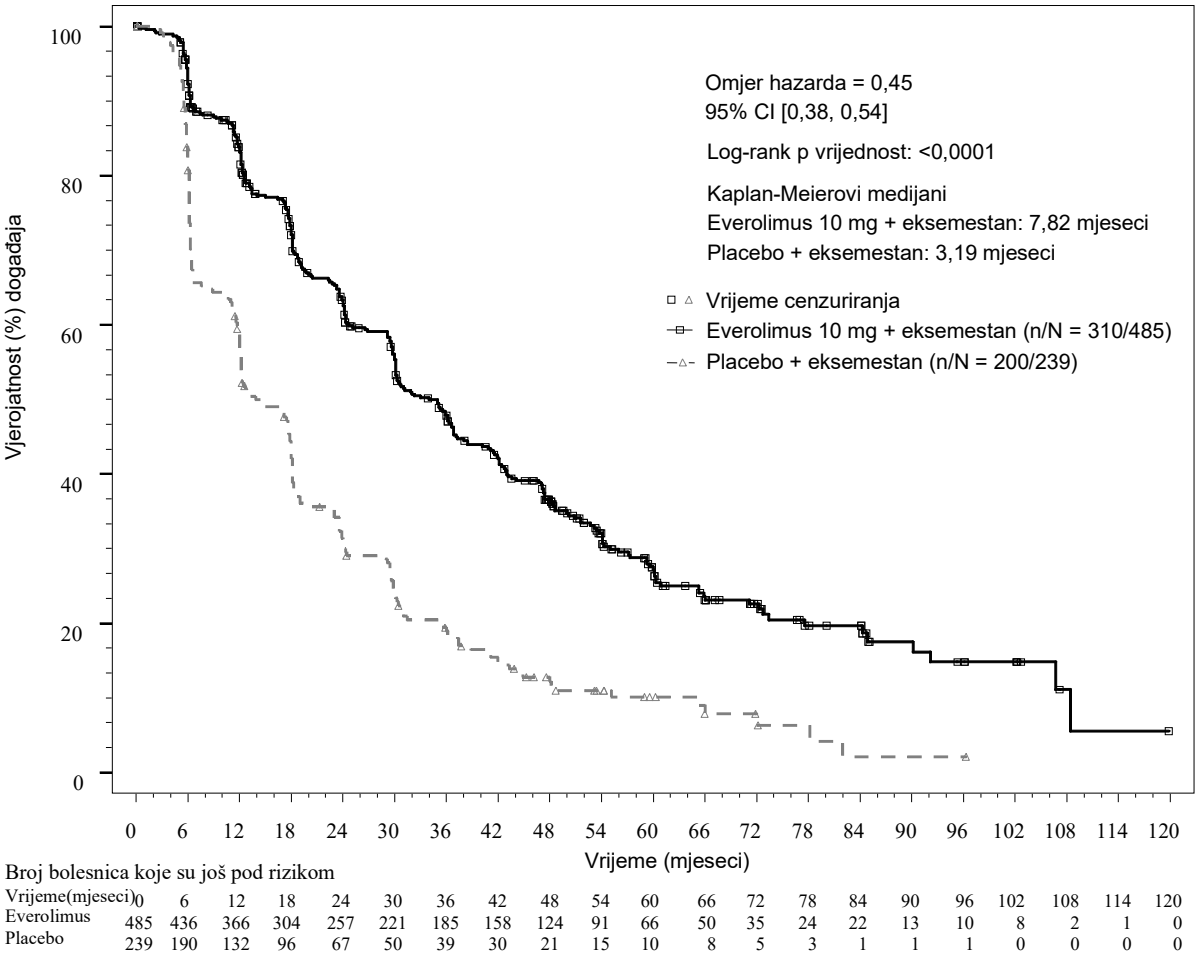
Rezultati djelotvornosti za mjeru primarnog ishoda dobiveni su iz završene analize PFS-a (vidjeti Tablicu 4 i Sliku 1). Bolesnice u skupini koja je primala placebo i eksemestan nisu prešle na everolimus u trenutku progresije bolesti.

Tablica 4 BOLERO-2 rezultati djelotvornosti

Analiza	Afinitor[a] n=485	Placebo[a] n=239	Omjer hazarda	p vrijednost
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)				
Radiološka procjena od strane ispitivača	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Neovisna radiološka procjena	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)				
Medijan ukupnog preživljenja	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Najbolji ukupan odgovor (%) (95% CI)				
Stopa objektivnog odgovora[b]	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/p[d]	<0,0001[e]
Stopa kliničke dobiti[c]	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/p[d]	<0,0001[e]

[a] Plus eksemestan
[b] Stopa objektivnog odgovora = udio bolesnica s potpunim ili djelomičnim odgovorom
[c] Stopa kliničke dobiti = udio bolesnica s potpunim ili djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolešću ≥24 tjedna
[d] Nije primjenjivo
[e] p vrijednost preuzeta je iz egzaktnoga Cochran-Mantel-Haenszelovog testa primjenom stratificirane verzije Cochran-Armitageovog permutacijskog testa.

Slika 1 BOLERO-2 Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)



Broj bolesnica koje su još pod rizikom

Vrijeme(mjeseci)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Procjenu učinka liječenja na PFS podupiru i rezultati analize PFS-a u planiranim podskupinama prema ocjeni ispitivača. U svim analiziranim podskupinama (dob, osjetljivost na ranije hormonsko liječenje, broj zahvaćenih organa, status samo koštanih lezija na početku liječenja i prisutnost visceralnih metastaza te u svim velikim demografskim i prognostičkim podskupinama) uočen je pozitivan učinak liječenja kombinacijom everolimusa i eksemestana s procijenjenim omjerom hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) u usporedbi s kombinacijom placeba i eksemestana u rasponu od 0,25 do 0,60.

Nije bilo razlike između dvije skupine s obzirom na vrijeme do ≥5% pogoršanja rezultata ukupne i funkcionalne sposobnosti bolesnica prema ljestvici QLQ-C30.

BOLERO-6 (CRAD001Y2201 ispitivanje), s tri skupine, randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II everolimusa u kombinaciji s eksemestanom u odnosu na sam everolimus te u odnosu na kapecitabin u liječenju postmenopauzalnih žena s lokalno uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu, nakon recidiva ili progresije bolesti do kojih je došlo nakon prethodnog uzimanja letrozola ili anastrozola.

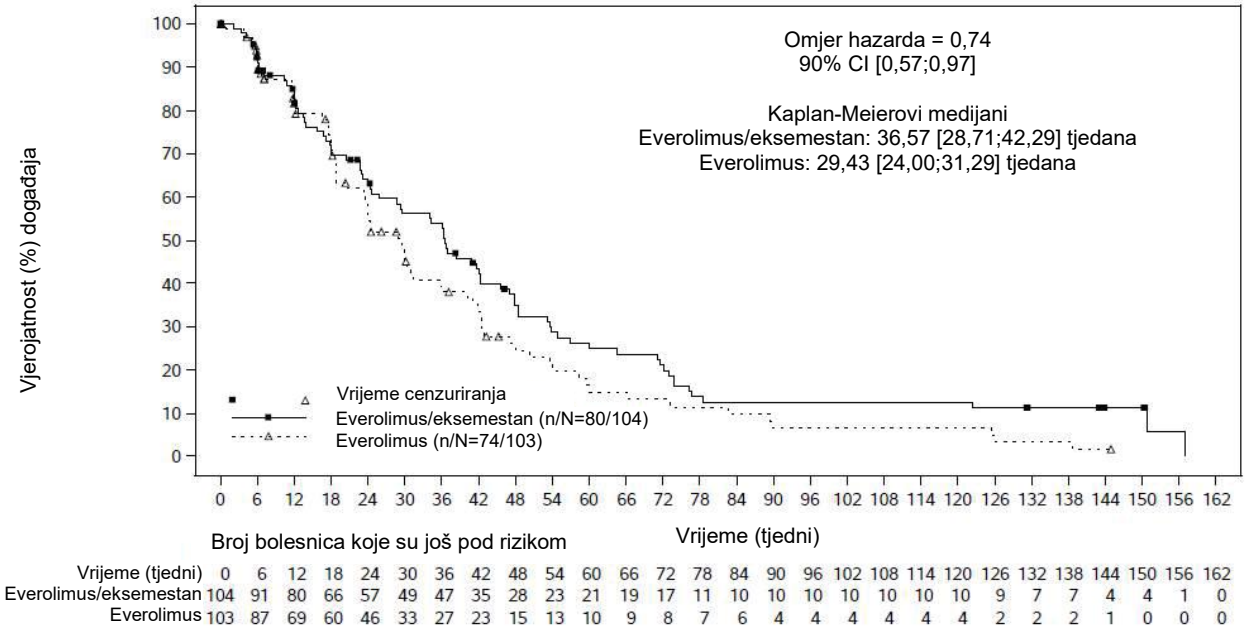
Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti HR PFS-a za everolimus i eksemestan u odnosu na sam everolimus. Ključni sekundarni cilj bio je procijeniti HR PFS-a za everolimus i eksemestan u odnosu na kapecitabin.

Drugi sekundarni ciljevi uključivali su procjenu OS-a, stopu objektivnog odgovora, stopu kliničke dobiti, sigurnosti primjene, vremena do pogoršanja funkcionalnog stanja prema ECOG-u, vremena do pogoršanja kvalitete života i zadovoljstva liječenjem. Nisu planirane formalne statističke usporedbe.

Ukupno je 309 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1:1 ili u skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=104), ili u skupinu koja je primala samo everolimus (10 mg dnevno) (n=103) ili u skupinu koja je primala kapecitabin (doza od 1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega je uslijedio tjedan odmora, trotjedni ciklus) (n=102). U trenutku datuma zaključavanja podataka, medijan trajanja liječenja everolimusom i eksemestanom bio je 27,5 tjedana (raspon 2,0-165,7), 20 tjedana u skupini koja je primala everolimus (1,3-145,0) i 26,7 tjedana u skupini koja je primala kapecitabin (1,4-177,1).

Rezultat završne analize PFS-a s 154 zabilježenih PFS događaja temeljeno na procjeni lokalnog ispitivača pokazao je procjenu omjera hazarda od 0,74 (90% CI: 0,57, 0,97) u prilog skupine koja je primala everolimus i eksemestan, u odnosu na skupinu koja je primala everolimus. Medijan PFS-a bio je 8,4 mjeseci (90% CI: 6,6; 9,7), odnosno 6,8 mjeseci (90% CI: 5,5; 7,2).

Slika 2 BOLERO-6 Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)



Broj bolesnica koje su još pod rizikom

Vrijeme (tjedni)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
Everolimus/eksemestan	104	91	80	66	57	49	47	35	28	23	21	19	17	11	10	10	10	10	10	10	10	9	7	7	4	4	1	0
Everolimus	103	87	69	60	46	33	27	23	15	13	10	9	8	7	6	4	4	4	4	4	4	2	2	2	1	0	0	0

Za ključnu mjeru sekundarnog ishoda PFS-a procijenjeni omjer hazarda bio je 1,26 (90% CI: 0,96, 1,66) u prilog skupine koja je primala kapecitabin u odnosu na skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana na temelju ukupno 148 zabilježenih PFS događaja.

Rezultati OS-a kao mjere sekundarnog ishoda nisu bili u skladu s PFS-om kao mjerom primarnog ishoda, s tim da su opaženi rezultati bili u prilog skupini koja je primala samo everolimus. Procijenjeni HR usporedbe OS-a skupine koja je primala samo everolimus u odnosu na skupinu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana bio je 1,27 (90% CI: 0,95, 1,70). Procijenjeni HR usporedbe OS-a skupine koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana u odnosu na skupinu koja je primala kapecitabin bio je 1,33 (90% CI: 0,99, 1,79).

Uznapredovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u gušterači (pNET)
RADIANT-3 (ispitivanje CRAD001C2324), multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III, u kojem je uspoređivana kombinacija Afinitora i najboljeg potpornog liječenja s kombinacijom placeba i najboljeg potpornog liječenja u bolesnika s uznapredovalim pNET-om, pokazalo je statistički značajnu kliničku dobit za Afinitor u odnosu na placebo, s 2,4-puta duljim medijanom preživljenja bez progresije bolesti (PFS) (11,04 mjeseca naspram 4,6 mjeseci), (omjer hazarda 0,35; 95% CI: 0,27; 0,45; p<0,0001) (vidjeti Tablicu 5 i Sliku 3).

Ispitivanje RADIANT-3 uključivalo je bolesnike s dobro i umjereno diferenciranim uznapredovalim pNET-om čija je bolest napredovala tijekom prethodnih 12 mjeseci. Liječenje analozima somatostatina bilo je dopušteno kao dio najboljeg potpornog liječenja.

Primarni ishod ispitivanja bio je PFS ocijenjen prema RECIST kriterijima. Nakon zabilježene radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti terapiju koju su primali bolesnici. Oni koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo mogli su nakon toga primati Afinitor u otvorenom dijelu ispitivanja.

Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su sigurnost primjene, stopu objektivnog odgovora, trajanje odgovora i ukupno preživljenje (OS).

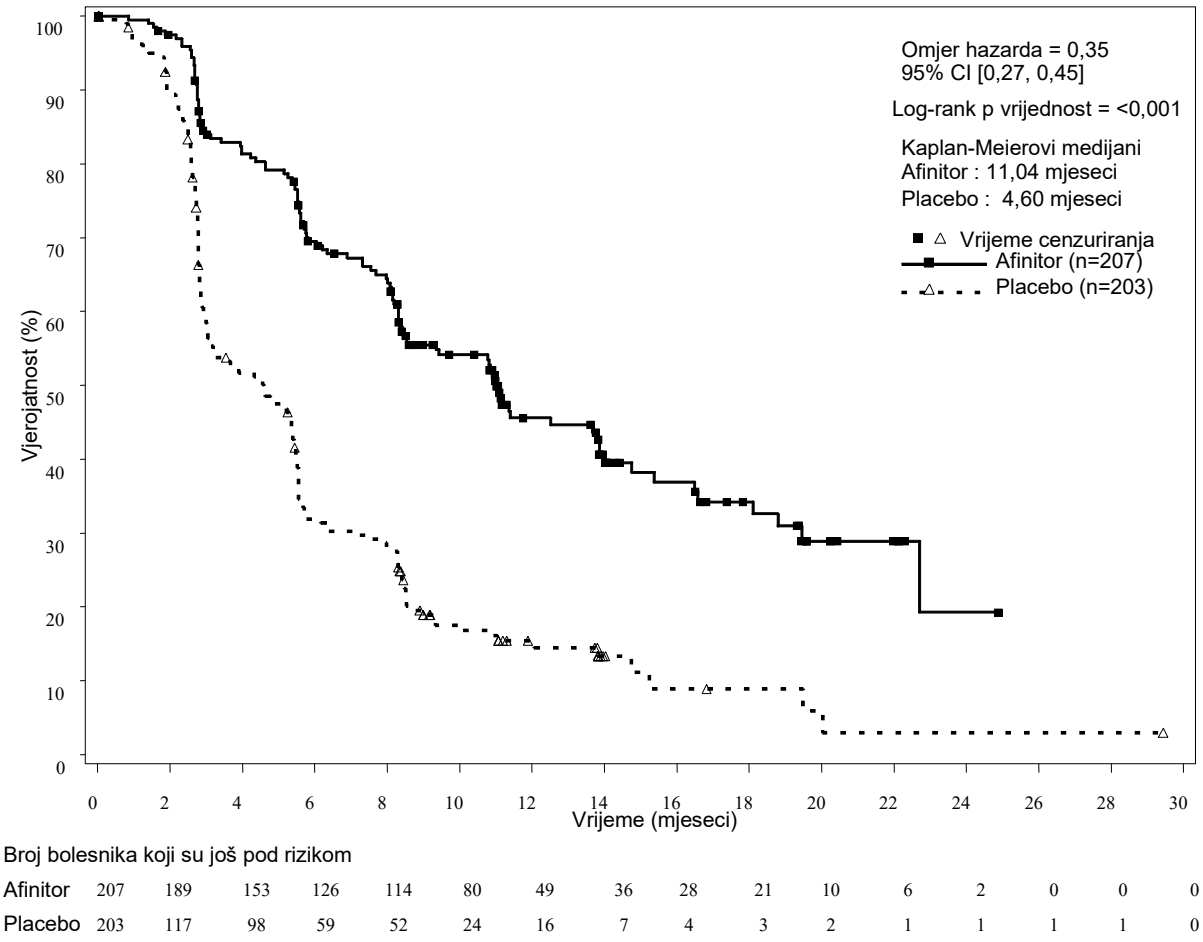
Ukupno je bilo randomizirano 410 bolesnika u odnosu 1:1 u skupinu koja je primala Afinitor 10 mg/dan (n=207) ili u skupinu koja je primala placebo (n=203). Skupine su bile dobro uravnotežene prema demografskim karakteristikama (medijan dobi od 58 godina, 55% muški, 78,5% bijelci). Pedesetosam posto bolesnika u obje skupine prethodno je primalo sistemsko liječenje. Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 37,8 tjedana (raspon 1,1-129,9 tjedana) za bolesnike koji su primali everolimus i 16,1 tjedan (raspon 0,4-147,0 tjedana) za one koji su primali placebo.

Nakon progresije bolesti ili nakon otkrivanja terapije koju su primali bolesnici, 172 od 203 bolesnika (84,7%) inicijalno randomiziranih na placebo prešlo je na Afinitor u otvorenom dijelu ispitivanja. Medijan trajanja otvorenog dijela liječenja bio je 47,7 tjedana za sve bolesnike; 67,1 tjedan u 53 bolesnika randomiziranih na everolimus koji su prešli na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja i 44,1 tjedan u 172 bolesnika randomiziranih na placebo koji su prešli na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Tablica 5 RADIANT-3 – rezultati djelotvornosti

Populacija	**Afinitor n=207**	**Placebo n=203**	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p- vrijednost**
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)				
Radiološka procjena od strane ispitivača	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Neovisna radiološka procjena	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci) (95% CI)				
Medijan ukupnog preživljenja	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Slika 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (radiološka procjena od strane ispitivača)



<u>*Uznapredovali neuroendokrini tumori s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima*</u>
RADIANT-4 (ispitivanje CRAD001T2302), randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje faze III u kojem je uspoređivana kombinacija Afinitora i najboljeg potpornog liječenja (NPL) s kombinacijom placeba i NPL-a, provedeno je u bolesnika s uznapredovalim, dobro diferenciranim (gradus 1 ili gradus 2) nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima s primarnim sijelom u probavnom sustavu ili plućima bez karcinoidnog sindroma u anamnezi ili aktivnih simptoma povezanih s karcinoidnim sindromom.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) ocijenjeno prema RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijima, na temelju neovisne radiološke ocjene. Suportivna analiza PFS-a temeljila se na procjeni lokalnog ispitivača. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljenje (OS), ukupnu stopu odgovora, stopu kontrole bolesti, sigurnost primjene, promjenu u kvaliteti života (FACT-G) i vrijeme do pogoršanja funkcionalnog stanja prema SZO-u (FS SZO).

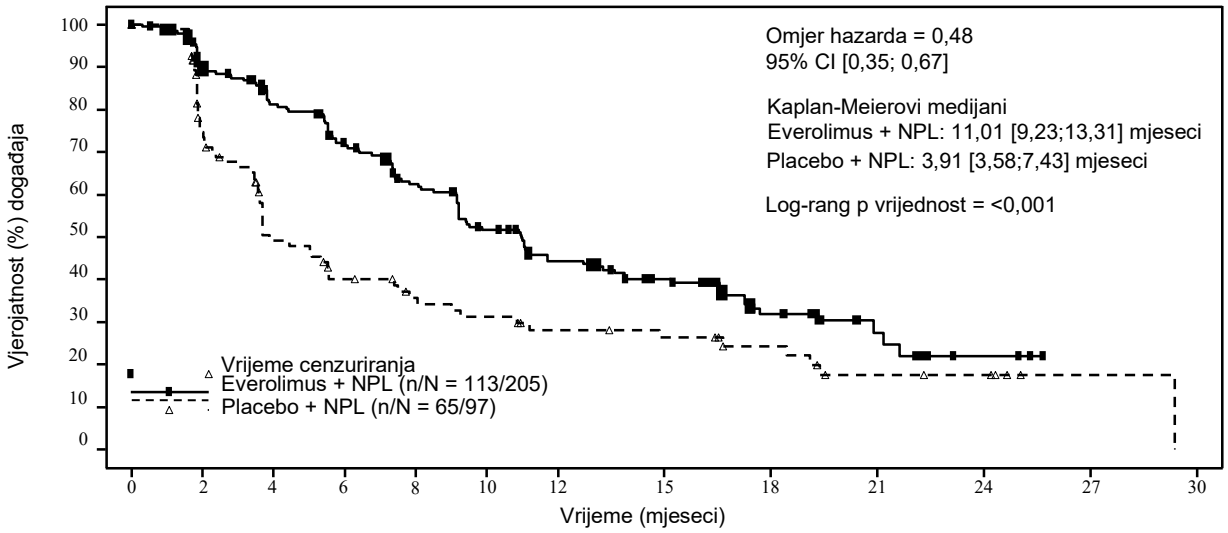
Ukupno je 302 bolesnika bilo randomizirano u odnosu 2:1 u skupinu koja je primala everolimus (10 mg na dan) (n=205) ili placebo (n=97). Demografski podaci i karakteristike bolesti bili su općenito uravnoteženi (medijan dobi od 63 godine [raspon 22 do 86], 76% bijelci, prijašnja upotreba analoga somatostatina [SSA]. Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 40,4 tjedana za bolesnike koji su primali Afinitor i 19,6 tjedana za one koji su primali placebo. Nakon primarne analize PFS-a, 6 bolesnika iz placebo skupine prešlo je na everolimus u otvorenom dijelu ispitivanja.

Rezultati djelotvornosti za PFS (neovisnom radiološkom procjenom) kao mjeru primarnog ishoda dobiveni su iz završne analize PFS-a (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 4). Rezultati djelotvornosti za PFS (radiološka procjena od strane ispitivača) dobiveni su iz završne analize OS-a (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 RADIANT-4 – Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti

Populacija	Afinitor n=205	Placebo n=97	Omjer hazarda (95% CI)	p-vrijednost[a]
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)				
Neovisna radiološka procjena	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Radiološka procjena od strane ispitivača	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001
[a] Jednostrana p-vrijednost iz stratificiranog log-rang testa				

Slika 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (neovisna radiološka procjena)

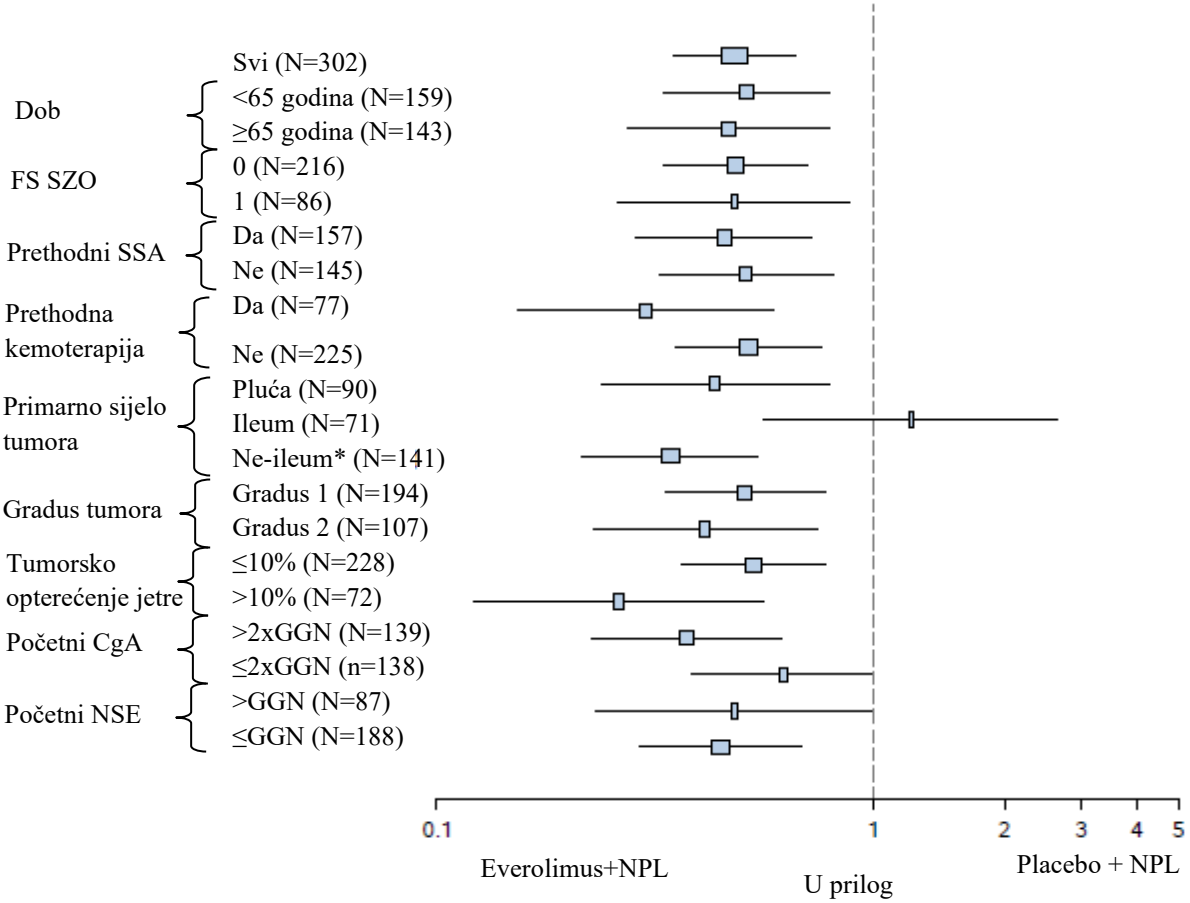


Broj bolesnika koji su još pod rizikom

Vrijeme (mjeseci)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

U suportivnim analizama uočen je pozitivan učinak liječenja u svim podskupinama uz iznimku podskupine bolesnika s ileumom kao primarnim sijelom tumora (ileum: omjer hazarda=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; ne-ileum: omjer hazarda=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; pluća: omjer hazarda=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79]) (vidjeti Sliku 5).

Slika 5 RADIANT-4 – Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti prema unaprijed određenim podskupinama bolesnika (neovisna radiološka procjena)



*Ne-ileum: želudac, debelo crijevo, rektum, crvuljak, slijepo crijevo, dvanaesnik, jejunum, karcinom nepoznatog primarnog sijela i sijela u drugim djelovima probavnog sustava
GGN: Gornja granica normale
CgA: Kromogranin A
NSE: Neuron specifična enolaza
Omjer hazarda (95% CI) iz stratificiranog Coxovog modela.

Završna analiza ukupnog preživljenja (OS) nije pokazala statistički značajnu razliku između onih bolesnika koji su primali Afinitor ili placebo tijekom slijepog dijela ispitivanja (HR=0,90 [95% CI: 0,66 do 1,22]).

Nije opažena razlika u vremenu do definitivnog pogoršanja funkcionalnog stanja prema SZO-u (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61] i vremena do definitivnog pogoršanja kvalitete života (ukupni rezultat na FACT-G-u HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]) između dviju skupina.

Uznapredovali karcinom bubrežnih stanica
RECORD-1 (ispitivanje CRAD001C2240), je bilo internacionalno, multicentrično, randomizirano dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem je uspoređivan everolimus u dozi od 10 mg/dan i placebo, oba uz najbolje potporno liječenje, i koje je provedeno u bolesnika s metastatskim karcinomom bubrežnih stanica u kojih je bolest napredovala tijekom ili nakon liječenja VEGFR-TK inhibitorom (inhibitorom tirozin kinaze receptora čimbenika rasta vaskularnog endotela; sunitinib, sorafenib, ili i sunitinib i sorafenib). Prethodno liječenje bevacizumabom i interferonom-α također je bilo dopušteno. Bolesnici su bili stratificirani prema prognostičkoj ljestvici Centra za liječenje karcinoma Memorial Sloan-Kettering (MSKCC skupina s povoljnim, srednjim i niskim rizikom) i prethodnom citostatskom liječenju (na skupinu s prethodnom primjenom jednog ili dva VEGFR-TK inhibitora).

Primarni ishod ispitivanja je bilo preživljenje bez progresije bolesti, prema RECIST kriterijima, procijenjeno kroz slijepu neovisnu centralnu procjenu. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su sigurnost primjene, stopu objektivnog tumorskog odgovora, ukupno preživljenje, simptome povezane s bolešću i kvalitetu života. Nakon dokumentirane radiološke progresije, ispitivač je mogao otkriti terapiju koju su primali bolesnici: oni koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo mogli su nakon toga primati everolimus 10 mg/dan u otvorenom dijelu ispitivanja. Nezavisno povjerenstvo koje prikuplja podatke je preporučilo prekid ovog ispitivanja u vrijeme kada je napravljena druga interim analiza, jer je primarni ishod bio postignut.

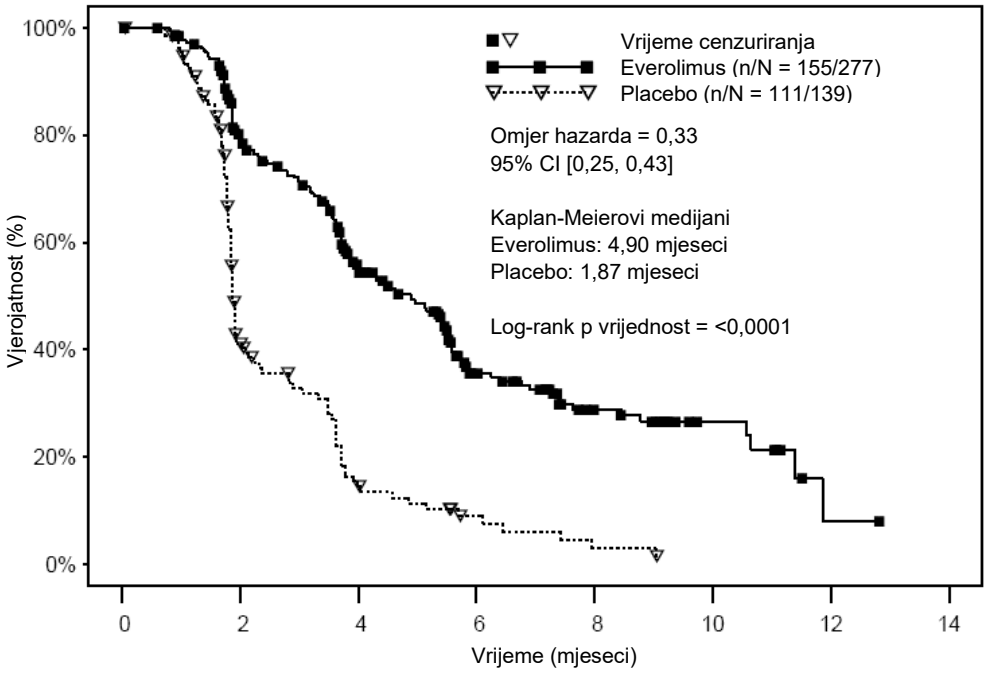
Ukupno je bilo randomizirano 416 bolesnika u odnosu 2:1 u skupinu koja je primala Afinitor (n =277) ili u skupinu koja je primala placebo (n =139). Skupine su bile dobro uravnotežene prema demografskim karakteristikama (zajednički medijan dobi [61 godina; raspon 27-85], 78% muškaraca, 88% bijelaca, broj prethodnih liječenja VEGFR-TK inhibitorom [1-74%, 2-26%]). Medijan trajanja slijepog dijela ispitivanja iznosio je 141 dan (raspon 19-451 dana) za bolesnike koji su primali Afinitor i 60 dana (raspon 21-295 dana) za one koji su primali placebo.

Afinitor je bio bolji od placeba s obzirom na primarni ishoda preživljenja bez progresije bolesti, uz statistički značajno sniženje rizika za progresiju bolesti ili smrt od 67% (vidjeti Tablicu 7 i Sliku 6).

Tablica 7 RECORD-1 – Rezultati za preživljenje bez progresije bolesti

Populacija	**n**	**Afinitor n=277**	**Placebo n=139**	**Omjer hazarda (95% CI)**	**p- vrijednost**
		Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci) (95% CI)			
Primarna analiza					
Svi (slijepa neovisna centralna procjena)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001[a]
Suportivna analiza/analiza osjetljivosti					
Svi (lokalna procjena od strane ispitivača)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001[a]
MSKCC prognostička ljestvica (slijepa neovisna centralna procjena)					
Povoljan rizik	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Srednji rizik	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Nizak rizik	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
[a] Stratificirano log-rank testom					

Slika 6 RECORD-1 – Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti (neovisna centralna procjena)



Broj bolesnika koji su još pod rizikom

Vrijeme (mjeseci)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Šestomjesečne stope PFS-a bile su 36% za terapiju Afinitorom u usporedbi s 9% za placebo.

Potvrđeni objektivni tumorski odgovori zabilježeni su u 5 bolesnika (2%) koji su primili Afinitor, dok u bolesnika koji su primili placebo nije zabilježen niti jedan. Zbog toga se prednost u preživljenju bez progresije bolesti prvenstveno odnosi na populaciju u kojoj je bolest postala stabilna (što predstavlja 67% bolesnika u skupini liječenoj Afinitorom).

Nije zabilježena statistički značajna razlika s obzirom na liječenje u ukupnom preživljenju (omjer hazarda 0,87; interval pouzdanosti: 0,65-1,17; p=0,177). Prelazak na otvoreno liječenje Afinitorom nakon progresije bolesti za bolesnike koji su prethodno primali placebo onemogućilo je otkrivanje bilo kakve razlike vezane uz liječenje u ukupnom preživljenju.

Ostala ispitivanja
Stomatitis je najčešće prijavljena nuspojava u bolesnika liječenih Afinitorom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U ispitivanju s jednom skupinom ispitanika, provedenom nakon stavljanja lijeka u promet u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke (N=92), topikalno liječenje bezalkoholnom oralnom otopinom deksametazona 0,5 mg/5 ml primijenjeno je kao otopina za ispiranje usta (4 puta dnevno tijekom prvih 8 tjedana liječenja) bolesnicama u vrijeme započinjanja liječenja Afinitorom (10 mg/dan) uz eksemestan (25 mg/dan), radi smanjenja incidencije i težine stomatitisa. Incidencija stomatitisa stupnja ≥2 u 8. tjednu bila je 2,4% (n=2/85 ocjenjivih bolesnika), što je bilo manje nego kod povijesnih podataka. Incidencija stomatitisa stupnja 1 bila je 18,8% (n=16/85), a nije bio prijavljen nijedan slučaj stomatitisa stupnja 3 ili 4. Ukupni sigurnosni profil u ovom ispitivanju bio je u skladu s profilom everolimusa za onkološke bolesnike i bolesnike s kompleksom tuberozne skleroze (KTS), uz iznimku blago povećane učestalosti oralne kandidijaze koja je bila zabilježena u 2,2% (n=2/92) bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Afinitor u svim podskupinama pedijatrijske populacije za neuroendokrine tumore s primarnim sijelom u gušterači,

torakalne neuroendokrine tumore i za karcinom bubrežnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, vršne koncentracije (C_{max}) everolimusa dosežu se u medijanu vremena od jednog sata nakon primjene dnevne doze od 5 i 10 mg everolimusa, uzete natašte ili uz lagani bezmasni obrok. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran primijenjenoj dozi. Everolimus je supstrat i umjereni inhibitor PgP-a.

Učinak hrane
U zdravih ispitanika, obroci s visokim sadržajem masti smanjili su sistemsku izloženost everolimusu u dozi od 10 mg (mjerenu putem AUC-a) za 22%, a vršnu koncentraciju (C_{max}) u plazmi za 54%. Obroci s malom količinom masti smanjili su AUC za 32%, a C_{max} za 42%. No nakon apsorpcije lijeka hrana nije imala nikakvoga vidljivoga učinka na profil koncentracije lijeka u plazmi.

Distribucija

Omjer koncentracija everolimusa u krvi i plazmi, koji je u rasponu doza od 5 do 5000 ng/ml ovisan o dozi, iznosi 17% do 73%. U bolesnika oboljelih od raka liječenih everolimusom u dozi od 10 mg/dan, približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi bilo je ograničeno na plazmu. I u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, postotak vezanja everolimusa za proteine plazme iznosi 74%. U bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, V_d je u prividnom središnjem odjeljku iznosio 191 l, a u prividnom perifernom odjeljku 517 l.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP-a. Nakon peroralne primjene lijeka, glavnu cirkulirajuću komponentu u krvi ljudi predstavlja everolimus. U ljudskoj je krvi nađeno 6 glavnih metabolita everolimusa, uključujući tri monohidroksilirana metabolita, dva hidrolitička produkta otvorene prstenaste stereokonfiguracije, te fosfatidilkolinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti nađeni su i u životinjskih vrsta korištenih u ispitivanjima toksičnosti, a pokazali su se približno 100 puta manje aktivnima od samoga everolimusa. Stoga se smatra da je veći dio ukupne farmakološke aktivnosti lijeka pripisiv everolimusu.

Eliminacija

Nakon primjene dnevne doze od 10 mg, u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima srednja vrijednost oralnog klirensa (CL/F) everolimusa iznosila je 24,5 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije everolimusa iznosi približno 30 sati.

U bolesnika oboljelih od raka nisu provedena posebna ispitivanja eliminacije, no postoje podaci iz ispitivanja provedenih na transplantiranim bolesnicima. Nakon primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog everolimusa i ciklosporina, 80% radioaktivnosti izmjereno je u stolici, a 5% je bilo izlučeno u mokraći. Ni u mokraći ni u stolici nije nađena ishodišna tvar.

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže

Nakon primjene everolimusa u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima $AUC_{0-\tau}$ u stanju dinamičke ravnoteže bio je razmjeran dozi u rasponu dnevnih doza od 5 do 10 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 2 tjedna. U rasponu doza od 5 do 10 mg, C_{max} je razmjeran dozi. T_{max} se postiže 1 do 2 sata nakon primjene. Između $AUC_{0-\tau}$ i najniže koncentracije lijeka u plazmi, zabilježene u stanju dinamičke ravnoteže neposredno prije primjene, ustanovljena je značajna korelacija.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre
Sigurnost primjene, podnošljivost i farmakokinetika everolimusa ocjenjivane su u dva ispitivanja jednokratne peroralne doze tableta Afinitora provedena u 8 odnosno 34 ispitanika s oštećenom funkcijom jetre u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosječni AUC everolimusa u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) bio je dvostruko veći od AUC-a uočenoga u 8 ispitanika s normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju provedenom u 34 ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u usporedbi s normalnim ispitanicima, došlo je do povećanja od 1,6, 3,3 odnosno 3,6 puta u izloženosti (tj. $AUC_{0\text{-}inf}$) u ispitanika s blagim (Child-Pugh A), umjerenim (Child-Pugh B), odnosno teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre.

Simulacije farmakokinetike višestrukih doza podupiru preporuke o doziranju u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre na temelju njihovog Child-Pugh statusa.

Na temelju rezultata ovih dvaju ispitivanja, za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
U analizi populacijske farmakokinetike u 170 bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima nije zabilježen značajni utjecaj klirensa kreatinina (25-178 ml/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje bubrega nakon presađivanja (raspon klirensa kreatinina 11-107 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku everolimusa u bolesnika s presatkom.

Stariji bolesnici
Procjena populacijske farmakokinetike u bolesnika oboljelih od raka nije pokazala značajan utjecaj dobi (27-85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etnička pripadnost
Oralni klirens (CL/F) je sličan u Japanaca i bijelaca oboljelih od raka, uz sličnu funkciju jetre. CL/F je u prosjeku 20% viši u crnaca s presatkom, na temelju analize populacijske farmakokinetike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti everolimusa bio je ispitivan u miševa, štakora, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Najčešći ciljni organi su bili muški i ženski reproduktivni sustavi (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimusu i atrofija uterusa) u nekoliko vrsta; pluća (povećani broj alveolarnih makrofaga) u štakora i miševa; gušterača (degranulacija i vakuolizacija egzokrinih stanica u majmuna odnosno u patuljastih svinja te degeneracija stanica otočića u majmuna) te oči samo u štakora (zamućenje prednje linije leće). Manje promjene bubrega zabilježene su u štakora (egzacerbacija lipofuscina vezanog uz dob u epitelu tubula, povećanje hidronefroze) i miševa (egzacerbacija postojećih lezija). Nije bilo znakova bubrežne toksičnosti u majmuna ili patuljastih svinja.

Čini se da everolimus spontano dovodi do egzacerbacije postojećih bolesti (kronični miokarditis u štakora, infekcije plazme i srca coxsackie-virusom u majmuna, infestacija kokcidijom probavnog sustava u patuljastih svinja, kožne lezije u miševa i majmuna). Ovi nalazi su općenito zabilježeni pri razinama sistemske izloženosti unutar raspona terapijske izloženosti ili iznad nje, uz izuzetak nalaza u štakora koji se pojavio ispod razine terapijske izloženosti zbog visoke distribucije u tkivima.

U ispitivanjima učinaka lijeka na plodnost mužjaka štakora, morfologija testisa bila je promijenjena pri primjeni doza od 0,5 mg/kg i višim, a do smanjenja motiliteta spermija, broja glavica spermija i razine testosterona u plazmi došlo je pri primjeni doze od 5 mg/kg što je uzrokovalo smanjenje plodnosti mužjaka. Nađeni su dokazi da su opisane promjene reverzibilne.

U ispitivanjima reprodukcije provedenim na životinjama nije bilo utjecaja na plodnost ženki. Međutim, peroralne doze everolimusa u ženki štakora pri dozi od ≥0,1 mg/kg (otprilike 4% AUC_{0-24h} u bolesnika koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) rezultirale su povećanjem u gubitku ploda prije implantacije.

Everolimus je prošao placentarnu barijeru i bio je toksičan za plod. U štakora izloženih sistemskim dozama nižim od terapijskih, everolimus se pokazao embrio/fetotoksičnim. Ovo se očitovalo smrtnošću i smanjenjem težine ploda. Pri primjeni doza od 0,3 i 0,9 mg/kg porasla je incidencija skeletnih varijacija i malformacija (npr. rascjepa prsne kosti). U kunića se embriotoksičnost očitovala porastom učestalosti kasnih resorpcija zametka.

Ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvatila sve značajne ishode genotoksičnosti nisu pokazala klastogenu, odnosno mutagenu aktivnost lijeka. Primjena everolimusa u trajanju do 2 godine, nije pokazala onkogeni potencijal u miševa odnosno štakora čak ni u najvišim dozama koje odgovaraju dozi 3,9 odnosno 0,2 puta višoj od procijenjene kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

butilhidroksitoluen
magnezijev stearat
laktoza hidrat
hipromeloza
krospovidon tipa A
laktoza, bezvodna

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/poliamid/aluminij/PVC blister sadrži 10 tableta.

Afinitor 2,5 mg tablete

Pakiranja sadrže 30 ili 90 tableta.

Afinitor 5 mg tablete

Pakiranja sadrže 10, 30 ili 90 tableta.

Afinitor 10 mg tablete

Pakiranja sadrže 10, 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Afinitor 2,5 mg tablete

EU/1/09/538/009
EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg tablete

EU/1/09/538/001
EU/1/09/538/003
EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg tablete

EU/1/09/538/004
EU/1/09/538/006
EU/1/09/538/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. kolovoza 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 02. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunjska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 2,5 mg tablete
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/538/009 30 tableta
EU/1/09/538/010 90 tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Afinitor 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 2,5 mg tablete
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 5 mg tablete
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 5 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta
30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/538/007	10 tableta
EU/1/09/538/001	30 tableta
EU/1/09/538/003	90 tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Afinitor 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 5 mg tablete
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 10 mg tablete
everolimus

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 10 mg everolimusa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta
30 tableta
90 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/538/008	10 tableta
EU/1/09/538/004	30 tableta
EU/1/09/538/006	90 tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Afinitor 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Afinitor 10 mg tablete
everolimus

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Afinitor 2,5 mg tablete
Afinitor 5 mg tablete
Afinitor 10 mg tablete
everolimus

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Afinitor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Afinitor
3. Kako uzimati Afinitor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Afinitor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Afinitor i za što se koristi

Afinitor je lijek koji sadrži djelatnu tvar everolimus i koristi se za liječenje raka. Everolimus smanjuje opskrbu tumora krvlju te usporava rast i širenje stanica raka.

Afinitor se koristi za liječenje odraslih bolesnika koji imaju:
- uznapredovali rak dojke pozitivan na hormonske receptore u žena u postmenopauzi u kojih se drugim liječenjem (takozvanim "nesteroidnim inhibitorima aromataze") bolest više ne može kontrolirati. Afinitor se daje zajedno sa steroidnim inhibitorom aromataze koji se zove eksemestan, a koji se primjenjuje u hormonskom liječenju raka.
- uznapredovale tumore koji se nazivaju neuroendokrinim tumorima, a potječu iz trbuha, crijeva, pluća ili gušterače. Daje se ako se tumori ne mogu kirurški liječiti (neoperabilni) i ako ne stvaraju specifične hormone ili druge s njim povezane prirodne tvari u prevelikoj količini.
- uznapredovali rak bubrega (uznapredovali rak bubrežnih stanica) kada drugi lijekovi (zvani "VEGF-ciljana terapija") nisu pomogli u zaustavljanju bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Afinitor

Afinitor će Vam propisati liječnik s iskustvom u liječenju raka. Pažljivo slijedite sve liječničke upute. One se mogu razlikovati od općih informacija koje sadrži ova uputa. Ako imate bilo kakvih pitanja o Afinitoru ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

Nemojte uzimati Afinitor
- **ako ste alergični** na everolimus, na srodne tvari kao što su sirolimus ili temsirolimus, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Ako mislite da biste mogli biti alergični, potražite savjet od svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Afinitor:
- ako imate bilo kakvih problema s jetrom ili ako ste ikada imali neku bolest kojom je mogla biti zahvaćena jetra. U tom slučaju liječnik će Vam možda propisati drugačiju dozu Afinitora.
- ako imate šećernu bolest (visoke razine šećera u krvi). Afinitor može povisiti razinu šećera u krvi i pogoršati šećernu bolest. To može dovesti do potrebe za inzulinom i/ili oralnim antidijabeticima. Obavijestite svog liječnika ako pojačano žeđate ili ako češće mokrite.
- ako se trebate cijepiti tijekom liječenja Afinitorom.
- ako imate visoki kolesterol. Afinitor može povisiti razine kolesterola i/ili drugih masnoća u krvi.
- ako ste nedavno imali veći kirurški zahvat, ili ako imate nezacijeljenu ranu nakon kirurškog zahvata. Afinitor može povećati rizik za probleme vezane uz cijeljenje rane.
- ako imate infekciju. Možda će biti potrebno liječiti infekciju prije početka liječenja Afinitorom.
- ako ste ranije imali hepatitis B, jer se može reaktivirati tijekom liječenja Afinitorom (pogledajte dio 4 ‘Moguće nuspojave’).
- ako ste primili ili trebate primiti terapiju zračenjem.

Afinitor također može:
- oslabiti Vaš imunološki sustav. Zbog toga možete biti u opasnosti od infekcije dok uzimate Afinitor. Dobijete li vrućicu ili druge znakove infekcije, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Neke infekcije mogu biti teške i imati smrtne posljedice.
- utjecati na funkciju bubrega. Stoga će Vam liječnik pratiti funkciju bubrega dok uzimate Afinitor.
- uzrokovati nedostatak zraka, kašalj i vrućicu.
- uzrokovati ranice i rane u ustima. Vaš Liječnik može privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje Afinitorom. Možda ćete trebati primjenu otopine za ispiranje usta, gela ili drugih proizvoda. Neke otopine za ispiranje usta i gelovi mogu pogoršati ranice, stoga ne pokušavajte ništa bez prethodne provjere s Vašim liječnikom. Vaš liječnik bi mogao ponovno započeti liječenje Afinitorom u istoj dozi ili u nižoj dozi.
- izazvati komplikacije terapije zračenjem. Teške komplikacije terapije zračenjem (poput nedostatka zraka, mučnine, proljeva, kožnih osipa, bolnost u ustima, desnima i grlu), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, primijećene su u nekih bolesnika koji su uzimali everolimus u isto vrijeme dok su primali terapiju zračenjem ili koji su uzimali everolimus kratko vrijeme nakon primanja terapije zračenjem. Osim toga, tzv. sindrom upalne reakcije ozračenog područja (koji obuhvaća crvenilo kože ili upalu pluća na mjestu prethodne terapije zračenjem) prijavljen je u bolesnika koji su primali terapiju zračenjem u prošlosti. Obavijestite svog liječnika ako je planirano da primite terapiju zračenjem u bliskoj budućnosti ili ako ste ranije primali terapiju zračenjem.

Obavijestite svog liječnika ako primijetite navedene simptome.

Tijekom liječenja će Vam redovito raditi pretrage krvi. Time se provjerava količina krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica) u Vašem organizmu i tako utvrđuje ima li Afinitor kakvog neželjenog učinka na spomenute stanice. Krvne pretrage bit će učinjene i s ciljem provjere funkcije Vaših bubrega (razina kreatinina) i funkcije Vaše jetre (razina transaminaza) te provjere razina šećera i kolesterola u Vašoj krvi. Ovo je stoga što Afinitor može utjecati na sve gore navedeno.

Djeca i adolescenti
Afinitor nije namijenjen za primjenu u djece ili adolescenata (mlađi od 18 godina).

Drugi lijekovi i Afinitor
Afinitor može utjecati na mehanizam djelovanja nekih drugih lijekova. Uzimate li istodobno s Afinitorom i druge lijekove, Vaš liječnik će dozu Afinitora ili tih drugih lijekova možda morati promijeniti.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Rizik od nuspojava povezanih s liječenjem Afinitorom mogu povećati:
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol ili flukonazol i drugi lijekovi koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija.
- klaritromicin, telitromicin ili eritromicin, antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija.
- ritonavir i drugi lijekovi koji se koriste za liječenja HIV infekcije/SIDA-e.
- verapamil ili diltiazem koji se koriste za liječenje bolesti srca ili visokog krvnog tlaka.
- dronedaron, lijek koji se koristi kao pomoć u regulaciji otkucaja srca.
- ciklosporin, lijek koji se koristi za sprječavanje odbacivanja presađenoga organa.
- imatinib, lijek koji se koristi za usporavanje rasta abnormalnih stanica.
- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (poput ramiprila) koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih kardiovaskularnih problema.
- nefazodon, lijek koji se koristi za liječenje depresije.
- kanabidiol (koji se, među ostalim, koristi za liječenje napadaja).

Učinkovitost Afinitora mogu umanjiti:
- rifampicin koji se koristi za liječenje tuberkuloze.
- efavirenz ili nevirapin, koji se koriste za liječenje HIV infekcije/SIDA-e.
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), biljni pripravak koji se koristi u liječenju depresije i drugih stanja.
- deksametazon, kortikosteroid koji se koristi za liječenje niza stanja, uključujući upale i poremećaje imunološkoga sustava.
- fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital i drugi antiepileptici koji se koriste za sprječavanje konvulzija ili napadaja.

Tijekom liječenja Afinitorom, gore navedene lijekove potrebno je izbjegavati. Uzimate li bilo koji od njih, Vaš liječnik može odlučiti propisati Vam neki drugi lijek ili izmijeniti Vašu dozu Afinitora.

Afinitor s hranom i pićem
Tijekom liječenja Afinitorom izbjegavajte konzumaciju grejpa i soka od grejpa. On može povećati količinu Afinitora u krvi, moguće do štetne razine.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća
Afinitor može naštetiti Vašem nerođenom djetetu te se ne preporučuje tijekom trudnoće. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Vaš će liječnik s Vama raspraviti hoćete li uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće.

Tijekom liječenja te do 8 tjedana po završetku liječenja, žene koje bi mogle zatrudnjeti moraju provoditi visoko učinkovitu kontracepciju. Ukoliko, unatoč ovim mjerama, mislite da ste mogli ostati u drugom stanju, posavjetujte se sa svojim liječnikom **prije** nego nastavite uzimati Afinitor.

Dojenje
Afinitor može naštetiti Vašem dojenčetu. Tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze Afinitora ne smijete dojiti. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Plodnost u žena
U nekih bolesnica koje su primale Afinitor zabilježen je izostanak menstruacija (amenoreja).

Afinitor može utjecati na plodnost žene. Popričajte sa svojim liječnikom ako želite imati djecu.

Muška plodnost
Afinitor može utjecati na plodnost muškarca. Razgovarajte s Vašim liječnikom ako želite začeti dijete.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ako se osjećate neuobičajeno umorno (umor je vrlo česta nuspojava), budite oprezni dok upravljate vozilima ili strojevima.

Afinitor sadrži laktozu
Afinitor sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Afinitor

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Liječnik će Vam reći koliko tableta Afinitora ćete uzimati.

Ako imate probleme s jetrom, liječnik će možda započeti liječenje nižom dozom Afinitora (2,5, 5 ili 7,5 mg na dan).

Jave li se za vrijeme trajanja liječenja Afinitorom u Vas određene nuspojave (vidjeti dio 4), Vaš liječnik može odlučiti sniziti dozu lijeka ili prekinuti liječenje, bilo privremeno, bilo trajno.

Afinitor uzimajte jednom dnevno, svakoga dana u isto vrijeme. Uzimajte lijek dosljedno ili uz obrok ili bez njega.

Tabletu(e) progutajte cijele s čašom vode. Tablete nemojte žvakati niti drobiti.

Ako uzmete više Afinitora nego što ste trebali
- Ako ste uzeli previše Afinitora, ili je netko drugi zabunom popio Vaše tablete, odmah se javite liječniku ili otiđite u bolnicu. Može biti potrebno hitno liječenje.
- Sa sobom ponesite originalno pakiranje i ovu Uputu o lijeku, kako bi liječnik znao što je uzeto.

Ako ste zaboravili uzeti Afinitor
Propustite li uzeti dozu lijeka, sljedeću dozu uzmite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako prestanete uzimati Afinitor
Afinitor nemojte prestati uzimati sve dok Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE uzimati Afinitor i odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite bilo koji od sljedećih znakova alergijske rekacije:
- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usnica, jezika ili vrata
- jak svrbež kože, s crvenim osipom ili ispupčenim kvržicama

Ozbiljne nuspojave Afinitora uključuju:

Vrlo česte *(mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)*
- Povišena temperatura, zimica (znakovi infekcije)
- Vrućica, kašljanje, otežano disanje, zviždanje pri disanju (znakovi upale pluća, također poznate kao pneumonitis)

Česte *(mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)*
- Pojačano žeđanje, često mokrenje, povećan apetita uz gubitak tjelesne težine, umor (znakovi šećerne bolesti)
- Krvarenje (hemoragija), na primjer u stijenci crijeva
- Jako smanjeno mokrenje (znakovi zatajenja bubrega)

Manje česte *(mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)*
- Vrućica, osip na koži, bol i upala u zglobovima, kao i umor, gubitak apetita, mučnina, žutica (žutilo kože), bol u gornjem desnom dijelu trbuha, blijeda stolica, tamna mokraća (mogu biti znakovi reaktivacije hepatitisa B)
- Nedostatak zraka, otežano disanje u ležećem položaju, oticanje stopala ili nogu (znakovi zatajenja srca)
- Oticanje i/ili bol u jednoj od nogu, obično u listu, crvenilo ili topla koža na zahvaćenom dijelu (znakovi blokade krvne žile (vene) u nogama izazvano zgrušavanjem krvi)
- Iznenadan nedostatak zraka, bol u prsnom košu ili iskašljavanje krvi (mogući znakovi plućne embolije, stanja koje se javlja kada se jedna ili više arterija u plućima začepi)
- Jako smanjeno mokrenje, oticanje nogu, osjećaj smetenosti, bolovi u leđima (znakovi iznenadnog zatajenja bubrega)
- Osip, svrbež, koprivnjača, otežano disanje ili gutanje, omaglica (znakovi ozbiljne alergijske reakcije, također poznate kao preosjetljivost)

Rijetke (*mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba*)
- Nedostatak zraka ili ubrzano disanje (znakovi sindroma akutnog respiratornog distresa)

Ako osjetite bilo koju od nuspojava, odmah obavijestite svog liječnika, jer posljedice mogu biti opasne po život.

Druge moguće nuspojave Afinitora uključuju:

Vrlo česte *(mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)*
- Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)
- Gubitak apetita
- Promijenjen osjet okusa (disgeuzija)
- Glavobolja
- Krvarenje iz nosa (epistaksa)
- Kašalj
- Ranice u ustima
- Nadražen želudac uključujući mučninu ili proljev
- Osip na koži
- Svrbež (pruritus)
- Osjećaj slabosti ili umora
- Umor, nedostatak zraka, omaglica, bljedilo kože, znakovi niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- Oticanje ruku, šaka, stopala, gležnjeva ili drugih dijelova tijela (znakovi edema)
- Gubitak tjelesne težine
- Visoka razina lipida (masnoća) u krvi (hiperkolesterolemija)

Česte *(mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)*
- Spontano krvarenje ili pojava modrica (znakovi niske razine krvnih pločica, također poznate kao trombocitopenija)
- Nedostatak zraka (dispneja)
- Žeđ, smanjeno mokrenje, tamna mokraća, suha zarumenjena koža, razdražljivost (znakovi dehidracije)
- Otežano spavanje (nesanica)
- Glavobolja, omaglica (znakovi visokog krvnog tlaka, također poznatog kao hipertenzija)
- Oticanje dijela ruke ili cijele ruke (uključujući i prste) ili noge (uključujući nožne prste), osjećaj težine, ograničene kretnje, nelagoda (mogući simptomi limfedema)
- Vrućica, grlobolja, ranice u ustima zbog infekcija (znakovi niske razine bijelih krvnih stanica; leukopenija, limfopenija i/ili neutropenija)
- Vrućica
- Upala unutarnje sluznice usta, želuca, crijeva
- Suha usta
- Žgaravica (dispepsija)
- Povraćanje
- Teškoće s gutanjem (disfagija)
- Bol u trbuhu
- Akne
- Osip i bol u dlanovima ili tabanima (sindrom šaka-stopalo)
- Crvenilo kože (eritem)
- Bol u zglobovima
- Bol u ustima
- Menstrualni poremećaji kao što su neredovite menstruacije
- Visoka razina lipida (masnoća) u krvi (hiperlipidemija, povišeni trigliceridi)
- Niska razina kalija u krvi (hipokalijemija)
- Niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- Niska razina kalcija u krvi (hipokalcijemija)
- Suha koža, ljuštenje kože, rane na koži
- Poremećaji noktiju, pucanje noktiju
- Blagi gubitak kose
- Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije u krvi (povišeni alanin i aspartat aminotransferaza)
- Poremećeni rezultati testova bubrežne funkcije u krvi (povišeni kreatinin)
- Oticanje očnog kapka
- Bjelančevine u mokraći

Manje česte *(mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)*
- Slabost, spontano krvarenje ili pojava modrica i česte infekcije sa znakovima poput vrućice, zimice, grlobolje ili ranica u ustima (znakovi niske razine krvnih stanica, također poznate kao pancitopenija)
- Gubitak osjeta okusa (ageuzija)
- Iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- Menstrualni poremećaji kao što su izostanak menstruacije (amenoreja)
- Češće mokrenje tijekom dana
- Bol u prsima
- Poremećeno zacjeljivanje rana
- Navale vrućine
- Iscjedak iz oka popraćen svrbežom i crvenilom, ljubičasto ili crveno oko (konjuktivitis)

Rijetke (*mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba*)
- Umor, nedostatak zraka, omaglica, bljedilo kože (znakovi niske razine crvenih krvnih stanica, vjerojatno zbog vrste anemije koja se zove čista aplazija crvenih krvnih stanica)

- Oticanje lica, područja oko očiju, usnica, unutrašnjosti usta i/ili vrata, kao i jezika, te otežano disanje ili gutanje (također poznato kao angioedem), mogu biti znakovi alergijske reakcije

Nepoznate *(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)*
- Reakcija na mjestu primjene prethodne terapije zračenjem, npr. crvenilo kože ili upala pluća (tzv. sindrom upalne reakcije ozračenog područja)
- Pogoršanje nuspojava vezanih uz terapiju zračenjem

Ako navedene nuspojave postanu teške, molimo obavijestite Vašeg liječnika i/ili ljekarnika. Većina nuspojava su blage do umjerene te će općenito nestati ako se Vaše liječenje prekine na par dana.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Afinitor

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
- Blister otvorite neposredno prije uzimanja tableta.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Afinitor sadrži
- Djelatna tvar je everolimus.
  - Svaka tableta Afinitora 2,5 mg sadrži 2,5 mg everolimusa.
  - Svaka tableta Afinitora 5 mg sadrži 5 mg everolimusa.
  - Svaka tableta Afinitora 10 mg sadrži 10 mg everolimusa.
- Drugi sastojci su butilhidroksitoluen, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, krospovidon tipa A i bezvodna laktoza.

Kako Afinitor izgleda i sadržaj pakiranja
Afinitor 2,5 mg tablete su bijele do žućkaste izduljene tablete. Na jednoj strani utisnuta je oznaka "LCL", a na drugoj oznaka „NVR".
Afinitor 5 mg tablete su bijele do žućkaste izduljene tablete. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „5", a na drugoj oznaka „NVR".
Afinitor 10 mg tablete su bijele do žućkaste izduljene tablete. Na jednoj strani utisnuta je oznaka „UHE", a na drugoj oznaka „NVR".

Afinitor 2,5 mg dostupan je u blister pakiranjima od 30 ili 90 tableta.
Afinitor 5 mg i Afinitor 10 mg dostupni su u blister pakiranjima od 10, 30 ili 90 tableta.
Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja ili sve jačine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač
Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Rumunjska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.