

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Afinitor 2,5 mg comprimate
Afinitor 5 mg comprimate
Afinitor 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Afinitor 2,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 74 mg.

Afinitor 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 149 mg.

Afinitor 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține everolimus 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 297 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Afinitor 2,5 mg comprimate

Comprimate alungite, de aproximativ 10,1 mm lungime și 4,1 mm lățime, de culoare albă spre galben deschis, cu o margine fațetată și fără creștătură, inscripționate cu „LCL” pe una din fețe și cu „NVR” pe cealaltă.

Afinitor 5 mg comprimate

Comprimate alungite, de aproximativ 12,1 mm lungime și 4,9 mm lățime, de culoare albă spre galben deschis, cu o margine fațetată și fără creștătură, inscripționate cu „5” pe una din fețe și cu „NVR” pe cealaltă.

Afinitor 10 mg comprimate

Comprimate alungite, de aproximativ 15,1 mm lungime și 6,0 mm lățime, de culoare albă spre galben deschis, cu o margine fațetată și fără creștătură, inscripționate cu „UHE” pe una din fețe și cu „NVR” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți

Afinitor este indicat pentru tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, administrat în combinație cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază non-steroidal.

Tumori neuroendocrine de origine pancreatică

Afinitor este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, nerezectabile sau metastatice, bine sau moderat diferențiate, de origine pancreatică, la adulți cu boală progresivă.

Tumori neuroendocrine de origine gastro-intestinală sau pulmonară

Afinitor este indicat pentru tratamentul tumorilor neuroendocrine, nefuncționale, nerezectabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine gastro-intestinală sau pulmonară, la adulți cu boală progresivă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Carcinom celular renal

Afinitor este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom celular renal avansat, care au înregistrat progresie a bolii la sau în urma tratamentului cu terapie țintită asupra FCEV (factor de creștere endotelială vasculară).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Afinitor trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea de terapii antineoplazice.

Doze

Pentru diversele scheme de dozaj, Afinitor este disponibil sub formă de comprimate de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg.

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Dacă o doză este omisă, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci, ca de obicei, următoarea doză prescrisă.

Ajustarea dozei din cauza reacțiilor adverse

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse suspectate severe și/sau intolerabile poate necesita reducerea dozei și/sau întreruperea temporară a tratamentului cu Afinitor. Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este de 5 mg zilnic și nu trebuie să fie sub 5 mg zilnic.

Tabelul 1 sintetizează recomandările privind reducerea dozei în tratarea reacțiilor adverse specifice (vezi și pct. 4.4).

Tabelul 1 Recomandări privind ajustarea dozei de Afinitor

Reacție adversă	Severitate¹	Ajustarea dozei de Afinitor
Pneumonită neinfecțioasă	Gradul 2	Se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului până la ameliorarea simptomelor până la gradul ≤ 1 . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic. Se întrerupe definitiv tratamentul dacă nu are loc recuperarea în maximum 4 săptămâni.
	Gradul 3	Se întrerupe tratamentul până la dispariția simptomelor până la gradul ≤ 1 . Se va avea în vedere reînceperea administrării tratamentului la o doză de 5 mg zilnic. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Stomatită	Gradul 2	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 1 . Se reîncepe tratamentul la aceeași doză. Dacă reapare stomatită de gradul 2, se întrerupe temporar administrarea dozei până la revenirea la gradul ≤ 1 . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 1 . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice)	Gradul 2	Dacă toxicitatea este tolerabilă, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă toxicitatea devine intolerabilă, întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 1 . Se reîncepe tratamentul la aceeași doză. Dacă toxicitatea reapare la gradul 2, se întrerupe tratamentul până la revenirea la grad ≤ 1 . Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 1 . Se va avea în vedere reînceperea tratamentului la o doză de 5 mg zilnic. Dacă reapare toxicitatea la gradul 3, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Evenimente metabolice (de exemplu, hiperglicemie, dislipidemie)	Gradul 2	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3	Întreruperea temporară a dozei. Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
Trombocitopenie	Gradul 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Se reîncepe tratamentul la aceeași doză.
	Gradele 3 și 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Întreruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.

Neutropenie	Gradul 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Nu este necesară ajustarea dozei.
	Gradul 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Se reîncepe tratamentul la aceeași doză.
	Gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
Neutropenie febrilă	Gradul 3	Înteruperea temporară a administrării dozei până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) și până la dispariția febrei. Se reîncepe tratamentul la o doză de 5 mg zilnic.
	Gradul 4	Se întrerupe definitiv tratamentul.
¹ Stabilirea gradelor s-a efectuat pe baza Criteriilor privind Terminologia Comună pentru Reacții Adverse (CTCAE) v3.0 ale Institutului Național pentru Cancer (NCI)		

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

- Insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic.
- Insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) – Afinitor este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului (vezi și pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Afinitor la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Afinitor trebuie administrat oral o dată pe zi, la aceeași oră, în mod consecvent cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Afinitor comprimate trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți derivați ai rapamicinei sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pneumonită neinfecțioasă

Pneumonita neinfecțioasă este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus. S-a raportat frecvent pneumonita neinfecțioasă (inclusiv boală pulmonară interstițială) la pacienții cărora li s-a administrat Afinitor (vezi pct. 4.8). Unele cazuri au fost severe și, în rare ocazii, s-a observat un rezultat letal. Trebuie avut în vedere un diagnostic de pneumonită neinfecțioasă la pacienții care prezintă semne și simptome respiratorii nespecifice, cum ar fi hipoxie, revărsat pleural, tuse sau dispnee, și la care au fost excluse cauzele infecțioase, neoplazice și alte cauze nemedicinale prin investigații adecvate. Infecțiile oportuniste, cum este pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ/PPC), trebuie excluse în cadrul diagnosticului diferențial al pneumonitei neinfecțioase (vezi „Infecții” mai jos). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice simptome respiratorii noi sau agravante.

Pacienții care dezvoltă modificări radiologice ce sugerează pneumonită neinfecțioasă și prezintă puține simptome sau deloc pot continua tratamentul cu Afinitor fără ajustarea dozei. Dacă simptomele sunt moderate (gradul 2) sau severe (gradul 3), poate fi indicată utilizarea de corticosteroizi până la rezolvarea simptomelor clinice.

La pacienții care necesită administrarea de corticosteroizi pentru tratarea pneumonitei neinfecțioase, pot fi avute în vedere măsuri profilactice pentru PPJ/PPC.

Infecții

Everolimus are proprietăți imunosupresoare și poate predispune pacienții la infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (vezi pct. 4.8). Infecții localizate și sistemice, inclusiv pneumonie, alte infecții bacteriene, infecții micotice invazive, cum ar fi aspergiloza, candidoza, sau PPJ/PPC și infecții virale, inclusiv reactivarea virusului hepatitei B, au fost raportate la pacienți cărora li s-a administrat Afinitor. Unele din aceste infecții au fost severe (de exemplu, conducând la sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și, ocazional, letale.

Medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de riscul crescut de infecții la administrarea Afinitor. Infecțiile preexistente trebuie să fie tratate în mod corespunzător și să dispară complet înainte de inițierea tratamentului cu Afinitor. În timpul administrării Afinitor, fiți atenți la simptomele și semnele de infecție; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, instituiți prompt tratamentul corespunzător și aveți în vedere întreruperea sau încetarea tratamentului cu Afinitor.

Dacă se stabilește un diagnostic de infecție micotică sistemică invazivă, tratamentul cu Afinitor trebuie întrerupt imediat și definitiv, iar pacientul trebuie tratat prin terapie antifungică adecvată.

Au fost raportate cazuri de PPJ/PPC, unele cu rezultat letal, la pacienții cărora li s-a administrat everolimus. PPJ/PPC poate fi asociată cu administrarea concomitentă de corticosteroizi sau alte medicamente imunosupresoare. Trebuie avute în vedere măsuri de profilaxie pentru PPJ/PPC când este necesară administrarea concomitentă de corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate manifestate prin simptome incluzând, dar nelimitându-se la anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem (de exemplu, tumefacția căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără dificultăți de respirație), au fost observate la administrarea de everolimus (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, umflarea căilor aeriene sau limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5).

Stomatită

Stomatita, inclusiv ulcerări ale mucoasei bucale și mucozită bucală, este cel mai frecvent raportată reacție adversă la pacienții tratați cu Afinitor (vezi pct. 4.8). Stomatita apare, în principal, în primele 8 săptămâni de tratament. Un studiu cu braț unic de tratament, efectuat la pacienți cu cancer mamar, la post-menopauză, tratate cu Afinitor în asociere cu exemestan, a sugerat faptul că o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură, în primele 8 săptămâni de tratament, poate scădea incidența și severitatea stomatitei (vezi pct. 5.1). Prin urmare, tratamentul stomatitei poate include utilizarea profilactică și/sau terapeutică de tratamente topice, cum este o soluție orală cu corticosteroizi, fără alcool, administrată ca apă de gură. Totuși, trebuie să se evite produsele care conțin alcool, peroxid de oxigen, iod și derivate din cimbru, deoarece acestea pot exacerba afecțiunea. Se recomandă monitorizarea și tratarea infecțiilor fungice, mai ales la pacienții care sunt tratați cu medicamente pe bază de steroizi. Nu trebuie să se utilizeze agenți antifungici decât dacă s-a diagnosticat o infecție micotică (vezi pct. 4.5).

Episoade de insuficiență renală

Au fost observate cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal, la pacienți tratați cu Afinitor (vezi pct. 4.8). Funcția renală trebuie monitorizată în special când pacienții prezintă factori suplimentari de risc care pot afecta și mai mult funcția renală.

Analize de laborator și monitorizare

Funcția renală

S-au raportat concentrații crescute ale creatininei serice, de obicei, în forme ușoare și proteinurie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea funcției renale, inclusiv măsurarea concentrației de azot ureic sanguin (AUS), proteinelor din urină sau a creatininei serice înainte de inițierea tratamentului cu Afinitor și periodic după aceea.

Glicemie

A fost raportată hiperglicemie (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea valorii glicemiei în condiții de repaus alimentar înainte de inițierea tratamentului cu Afinitor și periodic după aceea. Se recomandă o monitorizare mai frecventă atunci când Afinitor este administrat concomitent cu alte medicamente care pot induce hiperglicemie. Când este posibil, trebuie obținut un control glicemic optim înainte de începerea tratării unui pacient cu Afinitor.

Lipide plasmatic

S-a raportat dislipidemie (inclusiv hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie). Se recomandă monitorizarea concentrațiilor colesterolului și trigliceridelor înainte de începerea tratamentului cu Afinitor și, ulterior, periodic, împreună cu administrarea de tratament medical adecvat.

Parametri hematologici

S-au raportat valori scăzute ale hemoglobinei, limfocitelor, neutrofilelor și trombocitelor (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea hemogramei complete înainte de inițierea tratamentului cu Afinitor și periodic după aceea.

Tumori carcinoide funcționale

În cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, efectuat la pacienți cu tumori carcinoide funcționale, Afinitor administrat împreună cu octreotidă cu eliberare prelungită a fost comparat cu placebo administrat împreună cu octreotidă cu eliberare prelungită. Studiul nu a îndeplinit criteriul principal de eficacitate (supraviețuire fără progresia bolii [SPB]), iar analiza intermediară privind supraviețuirea totală (ST) a favorizat din punct de vedere numeric brațul cărui i s-a administrat placebo împreună cu octreotidă cu eliberare prelungită. Prin urmare, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Afinitor la pacienții cu tumori carcinoide funcționale.

Factori de prognostic în tumorile neuroendocrine de origine gastro-intestinală sau pulmonară

La pacienții cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, de origine gastro-intestinală sau pulmonară, și factori inițiali favorabili de prognostic, de exemplu, ileon ca origine primară a tumorii și valori normale ale chromogranin A sau fără implicare osoasă, trebuie efectuată o evaluare a beneficiilor și riscurilor înainte de începerea tratamentului cu Afinitor. Au fost raportate dovezi limitate ale beneficiului SFP în subgrupul de pacienți cu ileon ca origine a tumorii primare (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni

Trebuie să se evite administrarea concomitentă cu inhibitori și inductori ai CYP3A4 și/sau ai pompei de eflux pentru mai multe medicamente, glicoproteina P (gpP). În cazul în care nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori sau inductori moderați ai CYP3A4 și/sau ai gpP, starea clinică a pacientului trebuie atent monitorizată. Pot fi luate în considerare ajustări ale dozei de Afinitor pe baza ASC anticipate (vezi pct. 4.5).

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4/gpP conduce la concentrații plasmatice foarte crescute ale everolimusului (vezi pct. 4.5). În prezent, nu există date suficiente pentru a permite recomandări privind dozarea în această situație. Așadar, nu se recomandă tratamentul concomitent cu Afinitor și inhibitori puternici.

Se recomandă precauție atunci când Afinitor este utilizat în combinație cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic, din cauza posibilelor interacțiuni dintre medicamente. În cazul în care Afinitor este utilizat concomitent cu substanțe administrate oral ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic (de exemplu, pimozid, terfenadină, astemizol, cisapridă, quinidină sau derivați alcaloizi de secară cornută), pacientul trebuie monitorizat pentru identificarea reacțiilor adverse prezentate în informațiile despre substanța ce se administrează oral și reprezintă substrat al CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Expunerea la everolimus a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Afinitor este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) numai dacă beneficiul posibil depășește riscul (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În prezent, nu sunt disponibile date privind siguranța sau eficacitatea clinică pentru a susține recomandările de ajustare a dozei pentru tratarea reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vaccinări

Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Afinitor (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Complicații legate de vindecarea rănilor

Afectarea vindecării rănilor este un efect al clasei de derivați ai rapamicinei, inclusiv everolimus. Așadar, trebuie avută grijă la utilizarea Afinitor anterior intervențiilor chirurgicale.

Complicațiile radioterapiei

Reacții grave și severe asociate radioterapiei (cum sunt esofagită asociată radioterapiei, pneumonită asociată radioterapiei și leziuni cutanate asociate radioterapiei), inclusiv cazuri letale, au fost raportate atunci când everolimus a fost utilizat în timpul sau la scurt timp după radioterapie. Prin urmare, trebuie să se procedeze cu precauție în ceea ce privește potențarea toxicității radioterapiei la pacienții care utilizează everolimus în strânsă relație temporală cu radioterapia.

În plus, sindromul recidivei reacțiilor adverse post-radioterapie a fost raportat la administrarea everolimus la pacienții care au primit radioterapie în trecut. În cazul apariției sindromului recidivei reacțiilor adverse post-radioterapie, trebuie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului cu everolimus.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și, de asemenea, un substrat și inhibitor moderat al gpP. Prin urmare, absorbția și eliminarea ulterioară a everolimus pot fi influențate de produse care afectează CYP3A4 și/sau gpP. *In vitro*, everolimus este un inhibitor competitiv al CYP3A4 și un inhibitor mixt al CYP2D6.

Interacțiunile cunoscute și teoretice cu inhibitori și inductori selectați ai CYP3A4 și gpP sunt enumerate în Tabelul 2 de mai jos.

Inhibitori ai CYP3A4 și gpP care cresc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau gpP pot crește concentrațiile de everolimus din sânge prin reducerea metabolizării sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

Inductori ai CYP3A4 și gpP care reduc concentrațiile de everolimus

Substanțele care sunt inductori ai CYP3A4 sau gpP pot reduce concentrațiile de everolimus din sânge, crescând metabolizarea sau efluxul de everolimus din celulele intestinale.

Tabelul 2 Efecte ale altor substanțe active asupra everolimus

Substanță activă după interacțiune	Interacțiune – Modificarea ASC/C _{max} . everolimus Medie geometrică (interval observat)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Inhibitori puternici ai CYP3A4/gpP		
Ketoconazol	ASC ↑ de 15,3 ori (interval 11,2-22,5) C _{max} ↑ de 4,1 ori (interval 2,6-7,0)	Nu este recomandat tratamentul concomitent cu Afinitor și inhibitori puternici.
Itraconazol, posaconazol, voriconazol	Nu există studii. Se anticipează o creștere mare a concentrației de everolimus.	
Telitromicină, claritromicină		
Nefazodonă		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Inhibitori moderați ai CYP3A4/gpP		
Eritromicină	ASC ↑ de 4,4 ori (interval 2,0-12,6) C _{max} ↑ de 2,0 ori (interval 0,9-3,5)	Se recomandă precauție când nu poate fi evitată administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 sau inhibitori ai gpP. Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat al CYP3A4 sau al gpP, poate fi avută în vedere reducerea dozei la 5 mg zilnic sau 2,5 mg zilnic. Totuși, nu există date clinice privind această ajustare a dozei. Din cauza variabilității interindividuale, este posibil ca ajustările recomandate ale dozei să nu fie optime pentru toți subiecții, ca urmare, se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 4.4). Dacă se întrerupe tratamentul cu inhibitorul moderat, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 2 până la 3 zile (timpul mediu de eliminare pentru inhibitorii moderați cel mai frecvent folosiți) înainte ca doza de Afinitor să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente.
Verapamil	ASC ↑ de 3,5 ori (interval 2,2-6,3) C _{max} ↑ de 2,3 ori (interval 1,3-3,8)	
Ciclosporină orală	ASC ↑ de 2,7 ori (interval 1,5-4,7) C _{max} ↑ de 1,8 ori (interval 1,3-2,6)	
Cannabidiol (inhibitor al gpP)	ASC ↑ de 2,5 ori C _{max} ↑ de 2,5 ori	
Fluconazol	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută.	
Suc de grepfrut sau alte alimente care afectează CYP3A4/gpP	Nu există studii. Se anticipează o expunere crescută (efectul înregistrează o variație mare).	Trebuie evitate asocierile.

Inductori puternici și moderați ai CYP3A4		
Rifampicină	ASC ↓63% (interval 0-80%) C _{max} ↓58% (interval 10-70%)	Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4. Dacă pacienții necesită administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, trebuie avută în vedere creșterea dozei de Afinitor de la 10 mg pe zi până la 20 mg pe zi, în trepte de câte 5 mg sau mai puțin, în zilele 4 și 8 de la începerea administrării inductorului. Se anticipează că această doză de Afinitor va modifica valoarea ASC până la intervalul observat fără inductori. Totuși, nu există date clinice privind această modificare a dozei. Dacă se întrerupe tratamentul cu inductorul puternic, se va avea în vedere o perioadă de eliminare de cel puțin 3 până la 5 zile (perioada de timp rezonabilă pentru deinducerea semnificativă a enzimelor), înainte ca doza de Afinitor să revină la doza utilizată anterior inițierii administrării concomitente.
Dexametazonă	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
Carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
Efavirenz, nevirapină	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	
Sunătoare (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Nu există studii. Se anticipează o reducere a expunerii.	Preparatele care conțin sunătoare nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu everolimus.

Agenti a căror concentrație plasmatică poate fi modificată de everolimus

Pe baza rezultatelor studiilor *in vitro*, concentrațiile sistemice obținute după administrarea de doze orale de 10 mg fac improbabilă inhibarea gpP, CYP3A4 și CYP2D6. Totuși, inhibarea CYP3A4 și gpP în intestine nu poate fi exclusă. Un studiu cu privire la interacțiunile dintre medicamente, efectuat la subiecți sănătoși a demonstrat că administrarea concomitentă a unei doze orale de midazolam, un substrat sensibil al CYP3A, cu everolimus a determinat o creștere cu 25% a C_{max} și cu 30% a ASC_(0-inf) a midazolamului. Este probabil ca efectul să se datoreze inhibării CYP3A4 intestinale de către everolimus. Așadar, everolimus poate afecta biodisponibilitatea substanțelor administrate oral concomitent, ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 și/sau gpP. Cu toate acestea, nu se anticipează un efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la medicamente cu administrare sistemică ce reprezintă substraturi ale CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a everolimusului și octreotidei cu eliberare prelungită a crescut C_{min} cu o medie geometrică (everolimus/placebo) de 1,47. Nu a putut fi stabilit un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra eficacității răspunsului la everolimus la pacienții cu tumori neuroendocrine avansate.

Administrarea concomitentă de everolimus și exemestan a crescut C_{min} și C_{2h} ale exemestanului cu 45% și 64%. Cu toate acestea, valorile concentrațiilor plasmatică corespunzătoare de estradiol la starea de echilibru (4 săptămâni) nu au fost diferite între cele două brațe de tratament. Nu a fost observată nicio creștere a apariției reacțiilor adverse asociate exemestanului la pacientele cu cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți cărora li s-a administrat combinația. Este improbabil ca valorile crescute ale concentrațiilor plasmatică ale exemestanului să aibă un impact asupra eficacității sau siguranței.

Administrarea concomitentă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori ECA (de exemplu, ramipril) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

Vaccinări

Răspunsul imun la vaccinare poate fi afectat și, ca urmare, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă în timpul tratamentului cu Afinitor. Utilizarea de vaccinuri vii trebuie evitată în timpul tratamentului cu Afinitor (vezi pct. 4.4). Exemple de vaccinuri vii sunt: vaccin gripal intranazal, vaccinuri rujeolic, urlian, rubeolic, vaccin poliomieltic oral, vaccin BCG (Bacilul Calmette-Guérin), vaccin împotriva febrei galbene, varicelei și febrei tifoide TY21a.

Radioterapie

La pacienții la care s-a administrat everolimus s-a raportat potențarea toxicității radioterapiei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive cu eficacitate crescută (de exemplu o metodă contraceptivă orală, injectabilă sau hormonală sub formă de implant, fără conținut de estrogen, contraceptive pe bază de progesteron, histerectomie, ligaturarea trompelor uterine, abținerea completă, metode contraceptive de tip barieră, dispozitiv intrauterin [IUD] și/sau sterilizare la femei/bărbați) în timpul administrării everolimus și până la 8 săptămâni de la finalizarea tratamentului. Pacienților de sex masculin nu trebuie să li se interzică să încerce să procreze.

Sarcina

Nu există date suficiente privind utilizarea everolimus la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv embriotoxicitate și fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Everolimus nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă everolimus se elimină în laptele uman. Totuși, la șobolani everolimus și/sau metabolizii acestuia trec cu ușurință în lapte (vezi pct. 5.3). Ca urmare, femeile care utilizează everolimus nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

Fertilitatea

Nu se cunoaște potențialul pe care îl are everolimus de a cauza infertilitate la pacienții de sex masculin și feminin; cu toate acestea, la pacienții de sex feminin au fost observate amenoree (amenoree secundară și alte tulburări menstruale) și asociată dezechilibrului hormonului de stimulare foliculară (FSH)/hormonului luteinizat (LH). Pe baza rezultatelor non-clinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă de tratamentul cu everolimus (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Afinitor are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje dacă prezintă oboseală în timpul tratamentului cu Afinitor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele centralizate a 2879 pacienți tratați cu Afinitor în cadrul a unsprezece studii clinice care au constatat în cinci studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, de fază III, și șase studii deschise de fază I și II referitoare la indicațiile aprobate.

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 1/10$) provenite din datele centralizate privind siguranța au fost (în ordine descrescătoare): stomatită, erupții cutanate tranzitorii, fatigabilitate, diaree, infecții, greață, apetit alimentar scăzut, anemie, disgeuzie, pneumonită, edem periferic, hiperglicemie, astenie, prurit, scădere în greutate, hipercolesterolemie, epistaxis, tuse și cefalee.

Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3-4 (incidență $\geq 1/100$ și $< 1/10$) au fost stomatită, anemie, hiperglicemie, infecții, fatigabilitate, diaree, pneumonită, astenie, trombocitopenie, neutropenie, dispnee, proteinurie, limfopenie, hemoragie, hipofosfatemie, erupții cutanate tranzitorii, hipertensiune arterială, pneumonie, concentrații plasmatic crescute ale alaninaminotransferazei (ALT) concentrații plasmatic crescute ale aspartataminotransferazei (AST), și diabet zaharat. Gradele sunt în conformitate cu CTCAE versiunea 3.0 și 4.03.

Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă categoria de frecvență a reacțiilor adverse raportate în cadrul analizei centralizate, avute în vedere pentru centralizarea datelor de siguranță. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de categoria de frecvență și pe clase de aparate, sisteme și organe MedDRA. Categoriile de frecvență sunt definite utilizându-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecții ^{a, *}
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Anemie
Frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, leucopenie, limfopenie
Mai puțin frecvente	Pancitopenie
Rare	Aplazia celulelor roșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut, hiperglicemie, hipercolesterolemie
Frecvente	Hipertrigliceridemie, hipofosfatemie, diabet zaharat, hiperlipidemie, hipokalemie, deshidratare, hipocalcemie

Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Disgeuzie, cefalee
Mai puțin frecvente	Ageuzie
Tulburări oculare	
Frecvente	Edemul pleoapelor
Mai puțin frecvente	Conjunctivită
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă congestivă
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hemoragie ^b , hipertensiune arterială, limfedem ^g
Mai puțin frecvente	Hiperemie facială tranzitorie, tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Pneumonită ^c , epistaxis, tuse
Frecvente	Dispnee
Mai puțin frecvente	Hemoptizie, embolism pulmonar
Rare	Sindrom de detresă respiratorie acută
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Stomatită ^d , diaree, greață
Frecvente	Vărsături, xerostomie, durere abdominală, inflamație a mucoaselor, durere orală, dispepsie, disfagie
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Concentrații plasmatice crescute ale aspartataminotransferazei, concentrații plasmatice crescute ale alaninaminotransferazei
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, prurit
Frecvente	Xerodermie, tulburări ale unghiilor, alopecie ușoară, acnee, eritem, onicoliză, sindrom mână-picior (eritrodisestezie palmo-plantară), exfoliere cutanată, leziune cutanată
Rare	Angioedem*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Proteinurie*, concentrații plasmatice crescute de creatinină, insuficiență renală*
Mai puțin frecvente	Urinare diurnă crescută, insuficiență renală acută*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Menstruații neregulate ^e
Mai puțin frecvente	Amenoree ^{e*}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate, astenie, edem periferic
Frecvente	Pirexie
Mai puțin frecvente	Durere toracică non-cardiacă, afectarea vindecării rănilor

Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Scădere în greutate
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Cu frecvență necunoscută ^f	Sindromul recidivei reacțiilor adverse post-radioterapie, potențarea reacției la radiații
* a b c d e f g	<p>Vezi și subpunctul „Descrierea anumitor reacții adverse”</p> <p>Include toate reacțiile din cadrul clasei „infecții și infestări”, inclusiv (frecvente) pneumonie, infecție a căilor urinare; (mai puțin frecvente) bronșită, herpes zoster, sepsis, abces și cazuri izolate de infecții oportuniste [de exemplu, aspergiloză, candidoză, PPJ/PPC și hepatita B (vezi și pct. 4.4)] și (rare) miocardită virală</p> <p>Include diverse reacții adverse hemoragice, cu diverse localizări, care nu sunt enumerate individual</p> <p>Include (foarte frecvente) pneumonită, (frecvente) boală pulmonară interstițială, infiltrare pulmonară, și (rare) hemoragie pulmonară alveolară, toxicitate pulmonară și alveolită</p> <p>Include (foarte frecvente) stomatită, (frecvente) stomatită aftoasă, ulceratii bucale și ale limbii și (mai puțin frecvente) glosodinie, glosită</p> <p>Frecvența bazată pe datele centralizate provenind de la un număr de femei cu vârsta cuprinsă între 10 și 55 ani</p> <p>Reacție adversă identificată după punerea pe piață</p> <p>Reacția adversă a fost determinată pe baza raportărilor de după punerea pe piață. Frecvența a fost stabilită pe baza centralizării studiilor oncologice pentru siguranță.</p>

Descrierea anumitor reacții adverse

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri grave de reactivare a virusului hepatitei B, inclusiv cu rezultate letale. Reactivarea infecției este un eveniment anticipat în perioadele de imunosupresie.

În cadrul studiilor clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu episoade de insuficiență renală (inclusiv rezultat letal) și proteinurie. Se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4).

În cadrul studiilor clinice și al raportărilor spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de amenoree (amenoree secundară și alte tulburări menstruale).

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață, everolimus a fost asociat cu cazuri de PPJ/PPC, unele cu rezultat letal (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice și raportările spontane de după punerea pe piață a fost raportat angioedem, cu sau fără utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

În cadrul bazei de date privind siguranța, 37% dintre pacienții tratați cu Afinitor au avut vârste de 65 ani și peste. Numărul pacienților care au prezentat o reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului a fost mai mare la pacienții cu vârste de 65 ani și peste (20% comparativ cu 13%). Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat întreruperea administrării medicamentului au fost pneumonită (inclusiv boală pulmonară interstițială), stomatită, fatigabilitate și dispnee.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența raportată privind supradozajul la om este foarte limitată. S-au administrat doze unice de până la 70 mg cu tolerabilitate acută acceptabilă. În toate cazurile de supradozaj trebuie inițiate măsuri generale de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori de proteinkinază, codul ATC: L01EG02

Mecanism de acțiune

Everolimus este un inhibitor selectiv al mTOR (mammalian target of rapamycin - ținta rapamicinei la mamifere). mTOR este o serin-treonin kinază cheie, a cărei activitate este cunoscută ca fiind stimulată într-un număr de tipuri de cancer la om. Everolimus se leagă de proteina intracelulară FKBP-12, formând un complex care inhibă activitatea complexului mTOR-1 (mTORC1). Inhibarea căii semnalelor mTORC1 interacționează cu translația și sinteza proteinelor prin reducerea activității proteinkinazei S6 la nivelul ribozomilor (S6K1) și factorului de elongație eucariotă 4E de legare de proteine (4EBP-1) care reglează proteinele implicate în ciclul celular, angiogenează și glicoliză. Se consideră că S6K1 fosforilează domeniul 1 al funcției de activare a receptorului de estrogen, care este responsabil de activarea receptorilor independenți de liganzi. Everolimus reduce nivelurile factorului de creștere endotelial vascular (FCEV) care potențează procesele angiogenice tumorale. Everolimus este un puternic inhibitor al creșterii și proliferării celulelor tumorale, celulelor endoteliate, fibroblaștilor și celulelor musculare netede ale vaselor de sânge și s-a dovedit că reduce glicoliza în tumorile solide *in vitro* și *in vivo*.

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți

BOLERO-2 (studiul CRAD001Y2301), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind combinația Afinitor + exemestan comparativ cu placebo + exemestan, a fost efectuat la femei în postmenopauză, cu cancer mamar avansat, cu receptori pentru estrogen pozitivi, cu HER2/neu negativ, cu recurență sau progresie a bolii, după terapie anterioară cu letrozol sau anastrozol. Randomizarea a fost stratificată după nivelul documentat de sensibilitate la terapia hormonală anterioară și după prezența metastazelor viscerale. Sensibilitatea la terapia hormonală anterioară a fost definită fie ca (1) beneficiu clinic documentat (răspuns complet [RC], răspuns parțial [RP], boală stabilă ≥ 24 săptămâni) după minimum o terapie hormonală anterioară în cazul stadiului avansat, fie ca (2) minimum 24 luni de terapie hormonală adjuvantă anterioară recurenței bolii.

Criteriul final principal pentru studiu a fost supraviețuirea fără progresie (SFP) evaluată prin RECIST (Criteriu de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide), pe baza evaluării investigatorului (radiologie locală). Analizele aferente SFP s-au bazat pe o analiză radiologică centrală independentă.

Criteriile finale secundare au inclus supraviețuirea totală (ST), rata obiectivă de răspuns, rata beneficiului clinic, siguranță, modificarea calității vieții (QoL) și timpul până la deteriorarea ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

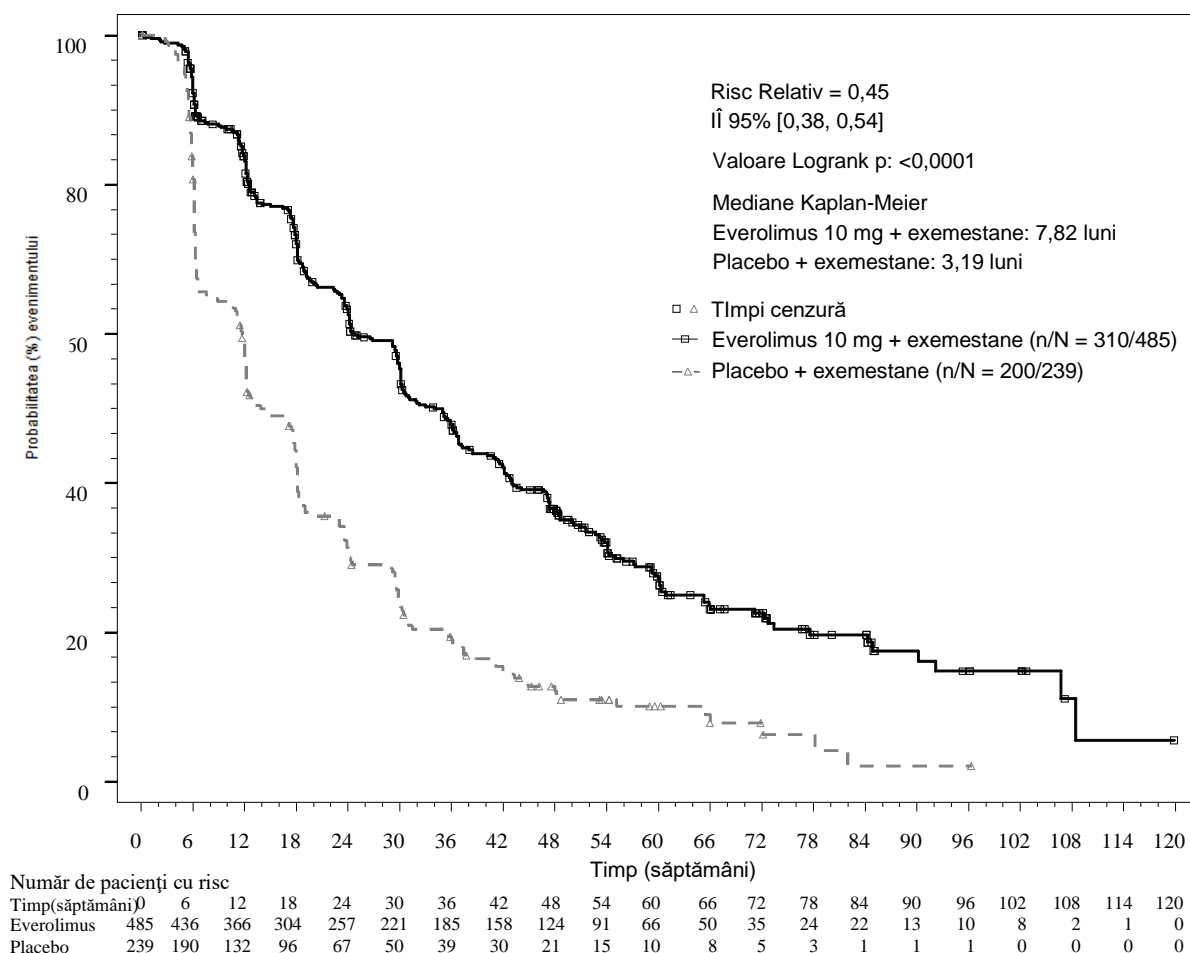
Un total de 724 pacienți a fost randomizat în raport de 2:1 pentru brațul de tratament everolimus (10 mg zilnic) + exemestan (25 mg zilnic) (n=485) sau pentru brațul de tratament placebo + exemestan (25 mg zilnic) (n=239). La data analizei SO finale, durata mediană de tratament cu everolimus a fost de 24,0 săptămâni (interval de 1,0-199,1 săptămâni). Durata mediană a tratamentului cu exemestan a fost mai mare în grupul în care s-a administrat everolimus + exemestan la 29,5 săptămâni (1,0-199,1) comparativ cu 14,1 săptămâni (1,0-156,0) în grupul în care s-a administrat placebo + exemestan.

Rezultatele privind eficacitatea pentru obiectivul final principal au fost obținute din analiza finală SFP (vezi Tabelul 4 și Figura 1). Pacienții din brațul de tratament placebo + exemestan nu au trecut la everolimus la data progresiei bolii.

Tabelul 4 Rezultate privind eficacitatea în cadrul studiului BOLERO-2

Analiză	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Risc Relativ	valoare p
Supraviețuirea mediană fără progresia bolii (luni) (ÎI 95%)				
Analiza radiologică a investigatorului	7,8 (6,9 la 8,5)	3,2 (2,8 la 4,1)	0,45 (0,38 la 0,54)	<0,0001
Analiza radiologică independentă	11,0 (9,7 la 15,0)	4,1 (2,9 la 5,6)	0,38 (0,31 la 0,48)	<0,0001
Supraviețuirea totală mediană (luni) (ÎI 95%)				
Supraviețuirea totală mediană	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Cel mai bun răspuns total (%) (ÎI 95%)				
Rata obiectivă de răspuns ^b	12,6% (9,8 la 15,9)	1,7% (0,5 la 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Rata beneficiului clinic ^c	51,3% (46,8 la 55,9)	26,4% (20,9 la 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a Plus exemestan ^b Rata obiectivă de răspuns = proporția de pacienți cu răspuns complet sau parțial ^c Rata beneficiului clinic = proporția de pacienți cu răspuns complet sau parțial sau boală stabilă ≥24 săptămâni ^d Nu se aplică ^e valoarea p se obține din testul exact Cochran-Mantel-Haenszel, utilizându-se o versiune stratificată a testului de permutare Cochran-Armitage.				

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii din cadrul studiului BOLERO-2 (analiza radiologică a investigatorului)



Efectul estimat al tratamentului în SFP a fost susținut de analiza SFP planificată în cadrul subgrupurilor conform evaluării investigatorului. Pentru toate subgrupele analizate (vârsta, sensibilitatea la terapia hormonală anterioară, numărul de organe implicate, stadiul leziunilor numai de la nivelul oaselor la momentul inițial și prezența metastazelor viscerale și în cadrul grupelor și subgrupurilor demografice majore și de prognostic), a fost observat un efect pozitiv la tratamentul cu everolimus + exemestan, cu un risc relativ (RR) estimat comparativ cu placebo + exemestan situate în intervalul 0,25 la 0,60.

În ambele brațe de tratament nu a fost observate diferențe privind intervalul de timp până la $\geq 5\%$ deteriorare din scorurile domeniilor globale și funcționale ale QLQ-C30.

BOLERO-6 (Studiul CRAD001Y2201), un studiu deschis, randomizat, cu trei brațe de tratament, de fază 2, privind everolimus, în asociere cu exemestan comparativ cu everolimus administrat în monoterapie comparativ cu capecitabină, în tratarea femeilor la postmenopauză, cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER2/neu negativ, în stadiu avansat local, recidivant, sau cancer mamar în stadiu metastatic, după recidivă sau progresia bolii după administrarea anterioară de letrozol sau anastrozol.

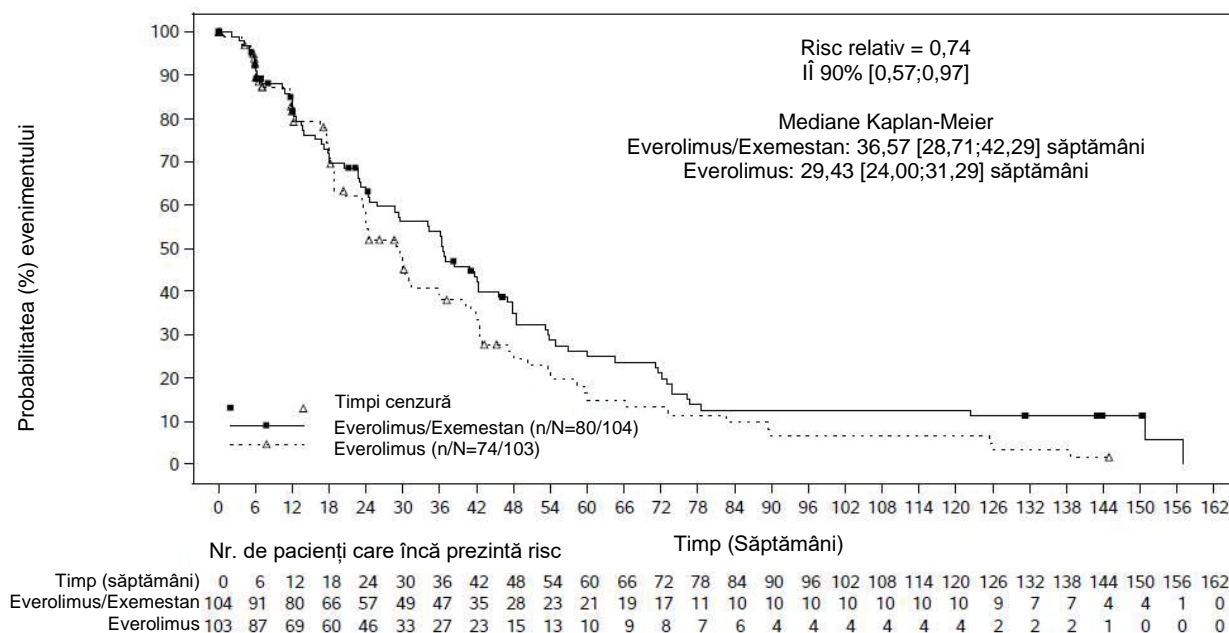
Obiectivul principal al studiului a fost estimarea RR a SFP pentru everolimus + exemestan comparativ cu everolimus în monoterapie. Obiectivul secundar cheie a fost estimarea RR a SFP pentru everolimus + exemestan comparativ cu capecitabină.

Alte obiective secundare au inclus evaluarea ST, ratei obiective de răspuns, ratei beneficiului clinic, siguranței, timpului până la deteriorarea performanței ECOG, timpului până la deteriorarea QoL și satisfacției în urma tratamentului (TSQM). Nu au fost planificate comparații statistice formale.

A fost randomizat un total de 309 pacienți în raport de 1:1:1 pentru a se administra asocierea everolimus (10 mg zilnic) + exemestan (25 mg zilnic) (n=104), everolimus în monoterapie (10 mg zilnic) (n=103) sau capecitabină (doză de 1250 mg/m² de două ori zilnic timp de 2 săptămâni, urmată de o săptămână de pauză, o schemă de 3 săptămâni) (n=102). La momentul centralizării datelor, durata mediană a tratamentului a fost de 27,5 săptămâni (interval 2,0-165,7) în brațul de tratament în care s-a administrat everolimus + exemestan, 20 săptămâni (1,3-145,0) în brațul de tratament în care s-a administrat everolimus și 26,7 săptămâni (1,4-177,1) în brațul de tratament în care s-a administrat capecitabină.

Rezultatul analizei finale privind SFP, cu 154 evenimente SFP observate, pe baza evaluării investigatorului local, a evidențiat un RR estimat de 0,74 (ÎI 90%: 0,57, 0,97) în favoarea brațului de tratament în care s-au administrat everolimus + exemestan relativ la brațul de tratament în care s-a administrat everolimus. SFP mediană a fost de 8,4 luni (ÎI 90%: 6,6, 9,7), respectiv 6,8 luni (ÎI 90%: 5,5, 7,2).

Figura 2 Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii în cadrul BOLERO-6 (analiza radiologică efectuată de investigator)



Pentru criteriul final secundar cheie, SFP, RR estimat a fost de 1,26 (ÎI 90%: 0,96, 1,66) în favoarea brațului în care s-a administrat capecitabină față de brațul de tratament în care s-au administrat everolimus + exemestane pe baza unui total de 148 evenimente SFP observate.

Rezultatele criteriului final secundar, ST, nu au corespuns criteriului final principal, SFP, cu o tendință observată în favoarea everolimus în brațul de tratament în monoterapie. RR estimat a fost de 1,27 (ÎI 90%: 0,95, 1,70) pentru comparația ST în brațul de tratament în care s-a administrat everolimus în monoterapie față de brațul în care s-a administrat everolimus+examestan. RR estimat pentru comparația ST în brațul în care s-a administrat asocierea everolimus + exemestan față de brațul în care s-a administrat capecitabină a fost de 1,33 (ÎI 0,99%: 1,79).

Tumori neuroendocrine avansate, de origine pancreatică (pNET)

RADIANT-3 (studiul CRAD001C2324), un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, privind Afinitor plus tratament optim de susținere (TOS) comparativ cu placebo plus TOS la pacienți cu pNET avansate, a demonstrat un beneficiu clinic semnificativ din punct de vedere statistic al Afinitor față de placebo cu o prelungire de 2,4 ori a supraviețuirii mediane fără progresie a bolii (SFP) (11,04 luni comparativ cu 4,6 luni) (RR 0,35; ÎI 95%: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (vezi Tabelul 5 și Figura 3).

RADIANT-3 a implicat pacienți cu pNET avansate, bine și moderat diferențiate, a căror boală a progresat în intervalul a 12 luni anterioare. A fost permis tratamentul cu analogi ai somatostatinei ca parte a TOS.

Criteriul final primar al studiului a fost SFB evaluată pe baza RECIST (Criterii de evaluare a răspunsului la tumorile solide). În urma progresiei radiologice documentate, pacienții au putut abandona regimul “orb” cu permisiunea investigatorului. Pacienții randomizați pentru a li se administra placebo au putut primi Afinitor în mod deschis.

Criteriile finale secundare au inclus siguranța, frecvența răspunsului obiectiv, durata răspunsului și supraviețuirea totală (ST).

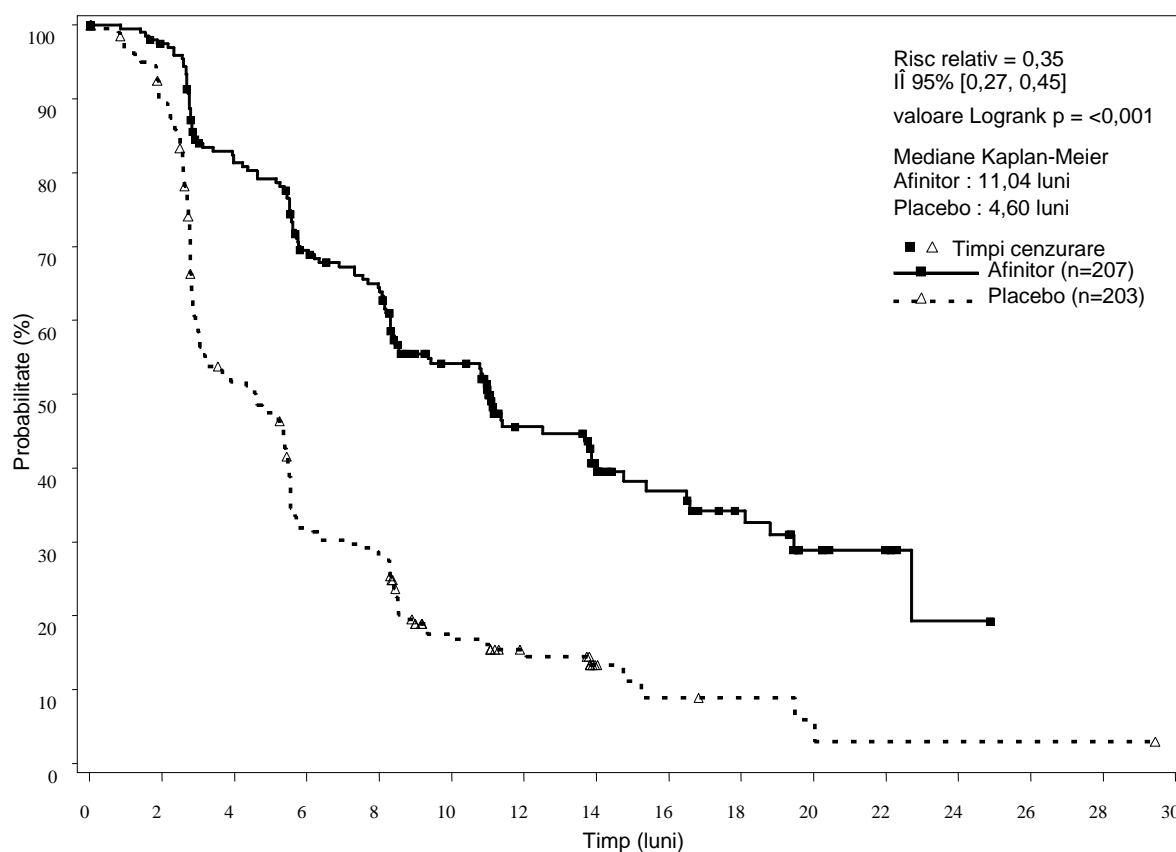
În total, 410 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie Afinitor 10 mg/zi ($n=207$), fie placebo ($n=203$). Datele demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană 58 de ani, 55% bărbați, 78,5% caucazieni). Cincizeci de procente dintre pacienți din ambele brațe de tratament au primit tratament sistemic anterior. Durata mediană a tratamentului din cadrul studiului orb a fost de 37,8 săptămâni (interval 1,1-129,9 săptămâni) pentru pacienții cărora li s-a administrat everolimus și 16,1 săptămâni (interval 0,4-147,0 săptămâni) pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

După progresia bolii sau după deschiderea studiului, 172 dintre cei 203 pacienți (84,7%) randomizați inițial pentru a li se administra placebo au schimbat tratamentul la Afinitor administrat în regim deschis. Durata mediană a tratamentului deschis a fost de 47,7 săptămâni, la toți pacienții; 67,1 săptămâni la cei 53 pacienți randomizați pentru a li se administra everolimus care au schimbat tratamentul la everolimus administrat în regim deschis și 44,1 săptămâni la cei 172 pacienți randomizați pentru a li se administra placebo care au schimbat tratamentul la everolimus administrat în regim deschis.

Tabelul 5 RADIANT-3 – Rezultate privind eficacitatea

Populație	Afinitor n=207	Placebo n=203	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoare p
Supraviețuire mediană fără progresia bolii (luni) (ÎI 95%)				
Raportarea radiologică a investigatorului	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Raportare radiologică independentă	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Supraviețuire totală mediană (luni) (ÎI 95%)				
Supraviețuire totală mediană	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Figura 3 RADIANT-3 – Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie a bolii (evaluarea radiologică a investigatorului)



Nr. de pacienți care încă prezintă risc

Afinitor	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Placebo	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

Tumori neuroendocrine avansate, de origine gastro-intestinală sau pulmonară

RADIANT-4 (studiul CRAD001T2302), un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, de fază III, privind Afinitor plus tratament optim de susținere (TOS) comparativ cu placebo plus TOS a fost efectuat la pacienți cu tumori neuroendocrine, nefuncționale, bine diferențiate (gradul 1 sau 2), avansate, de origine gastro-intestinală sau pulmonară, fără antecedente de simptome active aferente sindromului carcinoid sau fără simptome active ale acestuia.

Criteriul final primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFB) evaluată pe baza Criteriilor de evaluare a răspunsului la tumorile solide (RECIST), pe baza unei evaluări radiologice independente. Analiza SFB s-a bazat pe evaluarea locală de către investigator. Criteriile finale secundare au inclus supraviețuirea totală (ST), rata totală de răspuns, nivelul de control al bolii, siguranță, modificarea calității vieții (FACT-G) și timpul până la deteriorarea status-ului performanței conform Organizației Mondiale a Sănătății (SP OMS).

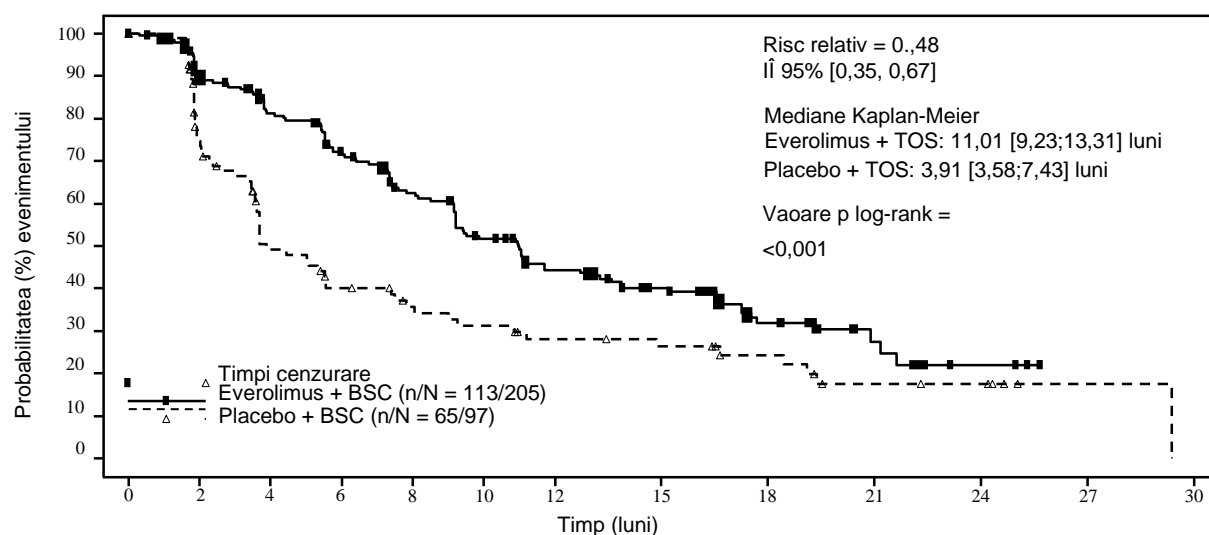
Un total de 302 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie everolimus (10 mg zilnic) (n=205), fie placebo (n=97). Datele demografice și caracteristicile bolii au fost, în general, echilibrate (vârsta mediană 63 ani [interval 22 până la 86], 76% caucazieni, antecedente de administrare a analogilor somatostatinei [ASS]). Durata mediană a tratamentului în regim orb a fost de 40,4 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat Afinitor și 19,6 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. După analiza primară SFB, 6 pacienți din brațul de tratament în care s-a administrat placebo au trecut la administrarea everolimus în regim deschis.

Rezultatele privind eficacitatea pentru criteriul final primar SFB (evaluare radiologică independentă) au fost obținute din analiza finală a SFP (vezi Tabelul 6 și Figura 4). Rezultatele privind eficacitatea pentru SFB (evaluare radiologică efectuată de investigator) au fost obținute din analiza finală ST (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6 RADIANT-4 – Rezultate privind supraviețuirea fără progresia bolii

Populație	Afinitor n=205	Placebo n=97	Risc relativ (ÎÎ 95%)	Valoare p ^a
Supraviețuire mediană fără progresia bolii (luni) (ÎÎ 95%)				
Interpretare radiologică independentă	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
Interpretarea radiologică a investigatorului	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001
^a Valoare p unilaterală din testul log-rank stratificat				

Figura 4 RADIANT-4 – Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresie a bolii (evaluarea radiologică independentă)

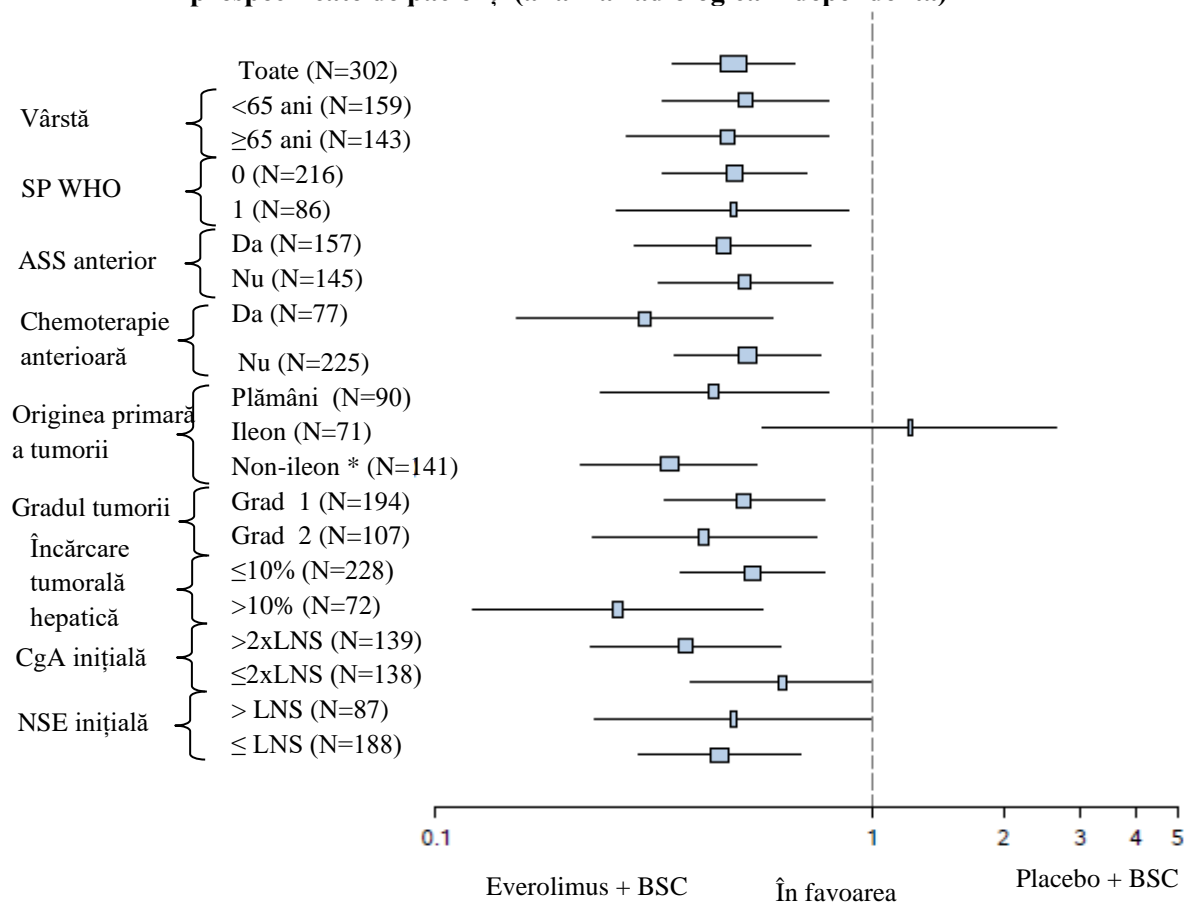


Nr. de pacienți care încă prezintă risc

Time (luni)	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

În analizele asociate, a fost observat un efect benefic al tratamentului la toate subgrupele, cu excepția subgrupelor de pacienți cu ileonul ca origine primară a tumorii (Ileon: RR=1,22 [ÎÎ 95%: 0,56 la 2,65]; Non-ileon: RR=0,34 [ÎÎ 95%: 0,22 la 0,54]; Pulmonar: RR=0,43 [ÎÎ 95%: 0,24 la 0,79]) (vezi Figura 5).

Figura 5 RADIANT-4 – Rezultate prin prisma supraviețuirii fără progresia bolii pe subgrupe prespecificate de pacienți (analiză radiologică independentă)



*Non-ileum: stomac, colon, rect, apendice, cecum, duoden, jejun, carcinom cu origine primară necunoscută și altă origine gastro-intestinală

LNS: Limita normală superioară

CgA: Chromogranin A

NSE: Enolază specific neuronală

Risc relativ (Î 95%) din modelul stratificat Cox.

Analiza finală privind supraviețuirea totală (ST) nu a evidențiat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între pacienții care au administrat Afinitor sau placebo în timpul perioadei de tratament a studiului (RR=0,90 [Î 95%: 0,66 to 1,22]).

Nu a fost observată nicio diferență privind timpul până la deteriorarea definitivă a SP OMS (RR=1,02; [Î 95%: 0,65, 1,61]) și timpul până la deteriorarea definitivă a calității vieții (scor total FACT-G RR=0,74; [Î 95%: 0,50, 1,10]) între cele două brațe ale studiului.

Carcinom celular renal avansat

RECORD-1 (studiul CRAD001C2240), un studiu internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, de fază III, de comparare a everolimus 10 mg pe zi cu placebo, ambele în asociere cu cel mai bun tratament medical de susținere, a fost realizat la pacienți cu carcinom celular renal metastatic care înregistraseră progresia bolii la administrarea sau după administrarea tratamentului prealabil cu TKI-RFCEV (inhibitor de tirozin-kinază a receptorului factorului de creștere endotelial vascular) (sunitinib, sorafenib sau sunitinib plus sorafenib). A fost, de asemenea, permis tratamentul prealabil cu bevacizumab și interferon- α . Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (grup de risc mic comparativ cu grup de risc intermediar comparativ cu grup de risc crescut) și de tratamentul antineoplazic prealabil (1 comparativ cu 2 tratamente TKI-RFCEV).

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie a bolii, documentată prin utilizarea RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide) și evaluată printr-o analiză centrală, independentă, oarbă. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus siguranța, rata de răspuns tumoral obiectiv, supraviețuirea totală, simptomele asociate bolii și calitatea vieții. În urma progresiei radiologice documentate, tratamentele pacienților au putut fi făcute cunoscute de investigator: pacienții randomizați să li se administreze placebo au putut fi astfel tratați cu everolimus 10 mg pe zi administrat ca medicație cunoscută. Comisia Independentă de Monitorizare a Datelor (Independent Data Monitoring Committee) a recomandat terminarea acestui studiu în momentul celei de-a doua analize interimare întrucât criteriul final principal de evaluare fusese atins.

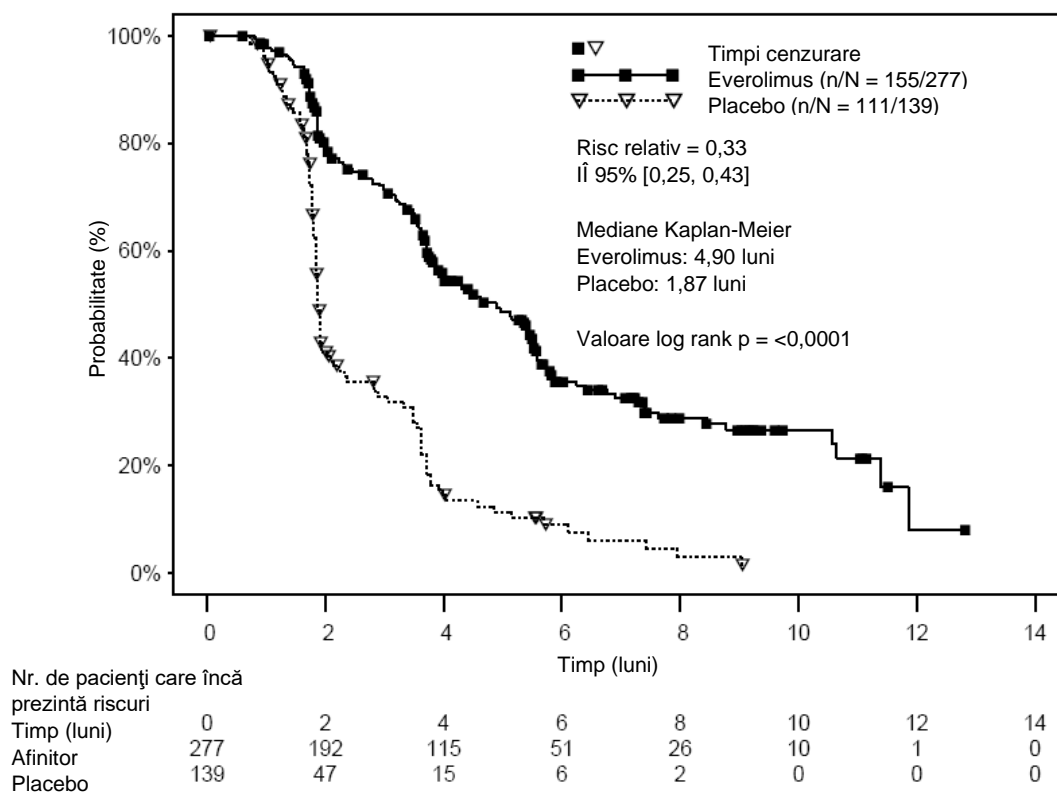
În total, 416 pacienți au fost randomizați într-o proporție de 2:1 pentru tratamentul cu Afinitor (n=277) sau placebo (n=139). Datele demografice au fost bine echilibrate (vârsta mediană comasată [61 ani; interval 27-85], 78% bărbați, 88% rasă caucaziană, număr de tratamente TKI-RFCEV prealabile [1-74%, 2-26%]). Durata mediană a tratamentului din cadrul studiului orb a fost de 141 de zile (interval 19-451 zile) pentru pacienții cărora li s-a administrat everolimus și 60 de zile (interval 21-295 de zile) pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Afinitor s-a dovedit superior față de placebo în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare, supraviețuirea fără progresie a bolii, cu o reducere statistic semnificativă de 67% a riscului de progresie sau deces (vezi Tabelul 7 și Figura 6).

Tabelul 7 RECORD-1 – Rezultate privind supraviețuirea fără progresie a bolii

Populație	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Risc relativ (interval de încredere 95%)	Valoarea p
Supraviețuire mediană fără progresie a bolii (luni) (interval de încredere 95%)					
Analiză primară					
Toți (analiza centrală, independentă, oarbă)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analize de susținere/sensibilitate					
Toți (analiză locală realizată de investigator)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
Scor de prognostic MSKCC (analiză centrală, independentă, oarbă)					
Risc mic	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Risc intermediar	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Risc crescut	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Test log-rank stratificat					

Figura 6 RECORD-1 – Curbe Kaplan-Meier ale supraviețuirii fără progresie a bolii (evaluare centrală independentă)



Ratele SFP după șase luni erau de 36% pentru tratamentul cu Afinitor comparativ cu 9% pentru placebo.

Au fost observate răspunsuri tumorale obiective confirmate la 5 pacienți (2%) cărora li s-a administrat Afinitor și nu s-a observat nici un astfel de răspuns la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Ca urmare, avantajul supraviețuirii fără progresie a bolii reflectă deci în primul rând populația cu stabilizare a bolii (corespunzând unui procent de 67% din grupul de tratament cu Afinitor).

Nu s-a observat nici o diferență statistic semnificativă asociată tratamentului în supraviețuirea totală (rata riscului relativ 0,87; interval de încredere: 0,65-1,17; p=0,177). Trecerea la administrarea Afinitor ca medicație cunoscută în urma progresiei bolii pentru pacienții repartizați grupului cu placebo a împiedicat detectarea oricărei diferențe asociate tratamentului în supraviețuirea totală.

Alte studii

Stomatita este reacția adversă cel mai frecvent raportată la pacienții tratați cu Afinitor (vezi pct. 4.4 și 4.8). Într-un studiu cu braț unic de tratament, după punerea pe piață, la femei cu cancer mamar, în stadiu avansat, la post-menopauză (N=92), a fost administrat tratament topic cu o soluție orală, fără alcool, cu dexametazonă 0,5 mg/5 ml, ca apă de gură (de 4 ori pe zi, zilnic, în primele 8 săptămâni de tratament), la pacienți la momentul începerii tratamentului cu Afinitor (10 mg/zi) plus exemestan (25 mg/zi) pentru a reduce incidența și severitatea stomatitei. Incidența stomatitei de grad ≥ 2 la 8 săptămâni a fost de 2,4% (n=2/85 paciente evaluabile), adică inferioară incidenței înregistrată anterior. Incidența stomatitei de grad 1 a fost 18,8% (n=16/85) și nu au fost raportate cazuri de stomatită de grad 3 sau 4. Profilul general de siguranță din acest studiu a corespuns celui stabilit pentru everolimus în context oncologic și al complexului sclerozei tuberoase (TSC), cu excepția unei frecvențe ușor ridicate a candidozei orale, care a fost raportată la 2,2% (n=2/92) dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Afinitor la toate subgrupele de copii și adolescenți în tumorile neuroendocrine de origine pancreatică, tumorile neuroendocrine toracice și în carcinomul celular renal (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, concentrațiile maxime ale everolimus (C_{\max}) sunt atinse într-un interval de timp median de 1 oră de la administrarea zilnică de 5 și 10 mg everolimus în condiții à jeun sau cu o ușoară gustare fără grăsimi. C_{\max} este proporțională cu doza între 5 și 10 mg. Everolimus este un substrat și un inhibitor moderat al gpP.

Efectul alimentelor

La subiecții sănătoși, mesele bogate în grăsimi au redus expunerea sistemică la everolimus 10 mg (măsurată prin intermediul ASC) cu 22% și concentrația plasmatică maximă C_{\max} cu 54%. Mesele sărace în grăsimi au redus ASC cu 32% și C_{\max} cu 42%. Alimentele nu au însă nici un efect vizibil asupra profilului concentrație-timp după etapa de absorbție.

Distribuție

Raportul sânge/plasmă al everolimus, care este dependent de concentrație în intervalul 5-5000 ng/ml, este de 17% până la 73%. Aproximativ 20% din concentrația de everolimus din întreg organismul se regăsește în compartimentul plasmatic la pacienții cu cancer cărora li se administrează everolimus 10 mg pe zi. Proporția de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 74% atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. La pacienții cu tumori solide în stadiu avansat, V_d a fost de 191 l pentru compartimentul central aparent și de 517 l pentru compartimentul periferic aparent.

Metabolizare

Everolimus este un substrat al CYP3A4 și gpP. În urma administrării orale, everolimus este principala componentă circulantă din sângele uman. S-au detectat șase metaboliți principali ai everolimus în sângele uman, incluzând trei metaboliți monohidroxilați, două produse de hidroliză cu ciclul deschis și un conjugat de fosfatidilcolină al everolimus. Acești metaboliți au fost, de asemenea, identificați la speciile de animale utilizate în studiile de toxicitate și au prezentat o activitate de aproximativ 100 ori mai redusă decât everolimus. Prin urmare, se consideră că everolimus contribuie la cea mai mare parte a activității farmacologice totale.

Eliminare

Raportul clearance-ului oral (Cl/F) mediu al everolimus după o doză zilnică de 10 mg la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat a fost de 24,5 l/h. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al everolimus este de aproximativ 30 ore.

Nu au fost întreprinse studii specifice privind excreția la pacienți cu cancer; totuși, sunt disponibile date din studii efectuate la pacienți cu transplant. În urma administrării unei doze unice de everolimus radiomarcant în asociere cu ciclosporină, 80% din radioactivitate a fost recuperată din fecale, în timp ce 5% s-a excretat în urină. Substanța părinte nu a fost detectată în urină sau fecale.

Farmacocinetica la starea de echilibru

În urma administrării de everolimus la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, $ASC_{0-\tau}$ la starea de echilibru a fost proporțională cu doza în intervalul dozei zilnice de 5-10 mg. Starea de echilibru a fost atinsă în mai puțin de 2 săptămâni. C_{max} este proporțională cu doza între 5 și 10 mg. t_{max} este atins la 1-2 ore după administrarea dozei. A existat o corelație semnificativă între $ASC_{0-\tau}$ și concentrația minimă înainte de administrarea dozei următoare, la starea de echilibru.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Siguranța, tolerabilitatea și farmacocinetica everolimus au fost evaluate în cadrul a două studii în care s-a administrat o doză orală unică de Afinitor comprimate la 8 și 34 de subiecți cu funcție hepatică modificată comparativ cu subiecți cu funcție hepatică normală.

În primul studiu, ASC medie a everolimus la 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) a fost de două ori mai mare decât cea a 8 pacienți cu funcție hepatică normală.

În al doilea studiu efectuat la 34 pacienți cu funcție hepatică afectată diferit comparativ cu subiecții normali, a avut loc o creștere de 1,6 ori, 3,3 ori și 3,6 ori a expunerii (și anume ASC_{0-inf}) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B), respectiv severă (Child-Pugh C).

Simulările privind farmacocinetica dozelor multiple susțin recomandările privind dozarea la subiecții cu insuficiență hepatică în funcție de status-ul Child-Pugh.

Pe baza rezultatelor din cadrul celor două studii, ajustarea dozei se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Într-o analiză de farmacocinetică populațională la 170 pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, nu s-a detectat nici o influență semnificativă a clearance-ului creatininei (25-178 ml/min.) asupra raportului Cl/F al everolimus. Insuficiența renală post-transplant (interval al clearance-ului creatininei de 11-107 ml/min.) nu a afectat farmacocinetica everolimus la pacienții cu transplant.

Pacienți vârstnici

În cadrul unei evaluări farmacocinetice populaționale la pacienți cu cancer, nu s-a detectat nici o influență semnificativă a vârstei (27-85 ani) asupra clearance-ului oral al everolimus.

Etnie

Clearance-ul oral (Cl/F) este similar la pacienți cu cancer niponi și caucazieni cu funcții hepatice similare. Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, Cl/F este, în medie, cu 20% mai mare la pacienți cu transplant de culoare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al everolimus a fost evaluat la șoareci, șobolani, porci pitici, maimuțe și iepuri. Principalele organe țintă au fost aparatele reproducătoare la masculi și femele (degenerare tubulară testiculară, conținut spermatic redus în epididim și atrofie uterină) la mai multe specii; plămânii (număr crescut de macrofage alveolare) la șobolan și șoarece; pancreas (degranularea și apariția de vacuole în celulele exocrine la maimuțe, respectiv porci pitici și degenerarea celulelor producătoare de insulină la maimuțe) și ochii (opacități ale liniei de sutură lenticulară anterioare) doar la șobolan. Au fost observate modificări renale minore la șobolan (exacerbarea lipofuscinei asociate vârstei în epiteliul tubular, valori crescute ale hidronefrozei) și șoarece (exacerbarea leziunilor de fond). Nu au existat indicații de toxicitate renală la maimuțe sau porci pitici.

Everolimus a părut să exacerbeze spontan bolile de fond (miocardită cronică la șobolani, infecție cu virusul Cocksackie (al anginei herpetice) a plasmei și inimii la maimuțe, infestare coccidiană a tractului gastro-intestinal la porci pitici, leziuni cutanate la șoareci și maimuțe). Aceste rezultate au fost, în general, observate la niveluri de expunere sistemică în intervalul de expunere terapeutică sau superioare, cu excepția rezultatelor la șobolani, care s-au produs la niveluri inferioare expunerii terapeutice din cauza unei distribuții tisulare mari.

În cadrul unui studiu de evaluare a fertilității masculilor la șobolani, morfologia testiculară a fost afectată la doze de 0,5 mg/kg și superioare, iar motilitatea spermatică, numărul spermatozoizilor și concentrațiile plasmatice de testosteron au fost diminuate la doze de 5 mg/kg care au cauzat o reducere a fertilității masculilor. Au existat dovezi de reversibilitate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la animale, fertilitatea la femele nu a fost afectată. Cu toate acestea, dozele orale de everolimus la femelele de șobolan la $\geq 0,1$ mg/kg (aproximativ 4% din ASC_{0-24h} la pacienții cărora li se administrează doza zilnică de 10 mg) au dus la creșteri ale ratelor de pierdere pre-implantare.

Everolimus a traversat placenta și s-a dovedit toxic pentru fetus. La șobolan, everolimus a cauzat toxicitate embrionară/fetală la o expunere sistemică sub nivelul terapeutic. Aceasta s-a manifestat sub formă de mortalitate și greutate fetală redusă. Incidența variațiilor și malformațiilor scheletice (de exemplu, despicătură a sternului) a fost crescută la doze de 0,3 și 0,9 mg/kg. La iepure, embriotoxicitatea a fost evidentă printr-o creștere a resorbțiilor tardive.

Studiile de genotoxicitate care au vizat criteriile de genotoxicitate relevante nu au arătat semne de activitate clastogenă sau mutagenă. Administrarea everolimus timp de până la 2 ani nu a indicat nici un potențial oncogen la șoareci și șobolani până la dozele maxime, respectiv de 3,9 și 0,2 ori expunerea clinică estimată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Butilhidroxitoluen
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Crospovidonă tip A
Lactoză anhidră

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din aluminiu/poliamidă/aluminiu/PVC care conține 10 comprimate.

Afinitor 2,5 mg comprimate

Cutii conținând 30 sau 90 comprimate.

Afinitor 5 mg comprimate

Cutii conținând 10, 30 sau 90 comprimate.

Afinitor 10 mg comprimate

Cutii conținând 10, 30 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Afinitor 2,5 mg comprimate

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg comprimate

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg comprimate

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 03 august 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 02 aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Afinitor 2,5 mg comprimate
everolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține everolimus 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate
90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Afinitor 2,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Afinitor 2,5 mg comprimate
everolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Afinitor 5 mg comprimate
everolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține everolimus 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate
30 comprimate
90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Afinitor 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Afinitor 5 mg comprimate
everolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Afinitor 10 mg comprimate
everolimus

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține everolimus 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate
30 comprimate
90 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Afinitor 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Afinitor 10 mg comprimate
everolimus

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Afinitor 2,5 mg comprimate
Afinitor 5 mg comprimate
Afinitor 10 mg comprimate
everolimus

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Afinitor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Afinitor
3. Cum să luați Afinitor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Afinitor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Afinitor și pentru ce se utilizează

Afinitor este un medicament anti-cancer care conține substanța activă everolimus. Everolimus reduce alimentarea cu sânge a tumorii și încetinește creșterea și răspândirea celulelor canceroase.

Afinitor este utilizat pentru a trata pacienții adulți cu:

- cancer mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni pozitivi, la femeile în postmenopauză, la care alte tratamente (așa-numiții „inhibitori non-steroidali de aromatază”) nu mai țin boala sub control. Se administrează cu un tip de medicament numit exemestan, inhibitor steroid al de aromatază, care este utilizat pentru tratamentul hormonal anticancer.
- tumori avansate denumite tumori neuroendocrine care își au originea la nivelul stomacului, intestinelor, plămânilor sau pancreasului. Acesta este administrat dacă tumorile sunt inoperabile și nu produc în exces hormoni specifici sau alte substanțe secretate în mod natural de organism.
- cancer la rinichi în stadiu avansat (carcinom celular renal avansat) în situațiile în care alte tratamente (așa-numita „terapie țintă VEGF”) nu au ajutat la stoparea bolii dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Afinitor

Afinitor va fi prescris pentru dumneavoastră doar de către un medic cu experiență în tratarea cancerului. Urmăriți cu atenție toate instrucțiunile medicului. Acestea pot fi diferite de informațiile generale conținute în acest prospect. Dacă aveți întrebări privind Afinitor sau motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului.

Nu luați Afinitor

- **dacă sunteți alergic** la everolimus, la substanțele înrudite cum ar fi sirolimus sau temsirolimus, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă presupuneți că puteți fi alergic, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Afinitor, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme la ficat sau dacă ați suferit vreodată de vreo boală care este posibil să vă fi afectat ficatul. În acest caz, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă prescrie o doză diferită de Afinitor.
- dacă suferiți de diabet zaharat (nivel ridicat de zahăr în sângele dumneavoastră). Afinitor poate crește nivelurile de zahăr din sânge și poate înrăutăți diabetul zaharat. Aceasta poate conduce la necesitatea administrării de insulină și/sau terapiei cu medicamente antidiabetice orale. Spuneți medicului dacă prezentați o senzație excesivă de sete sau o frecvență crescută a urinării.
- dacă trebuie să vi se facă un vaccin în timpul administrării Afinitor.
- dacă aveți un nivel crescut de colesterol. Afinitor poate crește nivelurile de colesterol și/sau alte grăsimi din sânge.
- dacă ați fost supus recent unei intervenții chirurgicale majore sau dacă aveți încă o rană nevindecată după intervenția chirurgicală. Afinitor poate crește riscul de complicații legate de vindecarea rănilor.
- dacă aveți o infecție. Tratarea acesteia poate fi necesară înainte de inițierea tratamentului cu Afinitor.
- dacă ați avut hepatită B pentru că aceasta poate fi reactivată în timpul tratamentului cu Afinitor (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- dacă ați efectuat sau veți efectua în curând terapie cu radiații.

De asemenea, Afinitor vă poate:

- slăbi sistemul imunitar. Așadar, puteți fi supus riscului de infecții pe durata tratamentului cu Afinitor. Dacă aveți febră sau alte semne ale unei infecții, adresați-vă medicului dumneavoastră. Unele infecții pot fi severe și pot avea consecințe letale.
- afecta funcția renală. Prin urmare, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția renală în timpul tratamentului cu Afinitor.
- provoca senzație de lipsă de aer, tuse și febră.
- cauza apariția ulcerărilor și leziunilor la nivelul gurii. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să întrerupă temporar sau definitiv tratamentul dumneavoastră cu Afinitor. Este posibil să aveți nevoie de tratament cu o apă de gură, un gel de gură sau alte produse. Unele ape și geluri de gură pot determina agravarea ulcerărilor, prin urmare, nu încercați să utilizați niciun produs fără a întreba medicul. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să reluați tratamentul cu Afinitor la aceeași doză sau la o doză mai mică.
- provoca complicații ale radioterapiei. Au fost observate complicații severe asociate cu radioterapia (cum sunt scurtarea respirației, greață, diaree, erupții trecătoare pe piele și leziuni la nivelul gurii, gingiilor și gâtului), inclusiv cazuri letale, la unii pacienți la care s-a administrat everolimus în același timp cu radioterapia sau care au luat everolimus la scurt timp după ce au efectuat radioterapie. De asemenea, a fost raportat așa-numitul sindrom de recidivă a reacțiilor adverse asociate radioterapiei (cuprinzând înroșirea pielii sau inflamația plămânilor) la pacienții care au efectuat radioterapie în trecut. Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să efectuați radioterapie în viitorul apropiat sau dacă ați efectuat radioterapie în trecut.

Spuneți medicului dacă prezentați aceste simptome.

Vi se vor efectua analize regulate ale sângelui în timpul tratamentului. Acestea vor verifica numărul de celule sanguine (leucocite, eritrocite și trombocite) din organismul dumneavoastră pentru a vedea dacă Afinitor are un efect nedorit asupra acestor celule. Se vor efectua, de asemenea, analize ale sângelui pentru a verifica funcția rinichilor (nivelul creatininei) și funcția ficatului dumneavoastră (nivelul transaminazelor), precum și nivelurile de zahăr din sânge și de colesterol. Aceasta deoarece și ele pot fi afectate de Afinitor.

Copii și adolescenți

Afinitor nu se va utiliza la copii sau adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Afinitor împreună cu alte medicamente

Afinitor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Dacă utilizați alte medicamente în același timp cu Afinitor, este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să modifice doza de Afinitor sau a celorlalte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele pot crește riscul de reacții adverse la administrarea de Afinitor:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol sau fluconazol și alte antifungice utilizate în tratamentul infecțiilor micotice.
- claritromicină, telitromicină sau eritromicină, antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene.
- ritonavir și alte medicamente folosite la tratarea infecțiilor cu HIV/SIDA.
- verapamil sau diltiazem, folosite la tratarea afecțiunilor cardiace sau tensiunii arteriale crescute.
- dronedaronă, un medicament utilizat pentru reglarea frecvenței cardiace.
- ciclosporină, un medicament utilizat pentru a împiedica organismul să respingă organele transplantate.
- imatinib, utilizat pentru inhibarea creșterii celulelor anormale.
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (de exemplu, ramipril), utilizați pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau altor probleme cardiovasculare.
- nefazodonă, utilizată pentru tratarea depresiei.
- canabidiol (utilizările includ, printre altele, tratamentul crizelor convulsive).

Următoarele pot reduce eficacitatea Afinitor:

- rifampicină, utilizată în tratamentul tuberculozei (TBC).
- efavirenz sau nevirapină, folosite la tratarea infecțiilor cu HIV/SIDA
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), un produs din plante medicinale utilizat în tratamentul depresiei și al altor afecțiuni.
- dexametazonă, un corticosteroid utilizat pentru tratamentul mai multor afecțiuni, incluzând afecțiuni inflamatorii sau imunitare.
- fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital și alte antiepileptice utilizate pentru stoparea crizelor sau convulsiilor.

Aceste medicamente trebuie evitate în timpul tratamentului cu Afinitor. Dacă luați oricare din aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate trece pe un alt medicament sau poate modifica doza de Afinitor.

Afinitor împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de grepfruit și suc de grepfruit în timpul tratamentului cu Afinitor. Poate determina creșterea cantității de Afinitor din sânge, posibil până la un nivel dăunător.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Afinitor vă poate afecta fătul și nu este recomandat în timpul sarcinii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii.

Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze metode de contracepție foarte eficace în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni de la oprirea tratamentului. Dacă, în ciuda acestor măsuri, suspectați că este posibil să fi rămas gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră **înainte** de a continua utilizarea Afinitor.

Alăptarea

Afinitor vă poate afecta nou-născutul alăptat. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la administrarea ultimei doze de Afinitor. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Fertilitatea la pacienții de sex feminin

La unele paciente cărora li s-a administrat Afinitor s-a observat absența ciclului menstrual (amenoree).

Afinitor poate avea un impact asupra fertilității feminine. Spuneți medicului dumneavoastră dacă doriți să aveți copii.

Fertilitatea la pacienții de sex masculin

Afinitor poate afecta fertilitatea pacienților de sex masculin. Discutați cu medicul dacă doriți să aveți copii.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit (oboseala este o reacție adversă foarte frecventă), aveți grijă deosebită când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

Afinitor conține lactoză

Afinitor conține lactoză (un glucid din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Afinitor

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 10 mg, administrată o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Afinitor trebuie să luați.

Dacă aveți probleme la ficat, medicul dumneavoastră vă poate da pentru început o doză mai mică de Afinitor (2,5, 5 sau 7,5 mg pe zi).

Dacă prezentați anumite reacții adverse în timp ce luați Afinitor (vezi pct. 4), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau întrerupe tratamentul, pentru scurt timp sau permanent.

Luați Afinitor o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, în mod consecvent cu sau fără alimente.

Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar de apă. Nu mestecați sau sfărâmați comprimatele.

Dacă luați mai mult Afinitor decât trebuie

- Dacă ați luat prea mult Afinitor sau dacă altcineva vă ia din greșeală comprimatele, contactați un medic sau mergeți la spital imediat. Poate fi necesar tratament de urgență.
- Luați cu dumneavoastră cutia și acest prospect, astfel încât medicul să știe ce anume s-a administrat.

Dacă uitați să luați Afinitor

Dacă uitați o doză, luați următoarea doză conform programului. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate.

Dacă încetați să luați Afinitor

Nu încetați administrarea Afinitor decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

NU mai luați Afinitor și solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați oricare dintre semnele de mai jos ale unei reacții alergice:

- dificultate la respirație sau înghițire
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărimi severe la nivelul pielii, însoțite de erupții roșii sau mici umflături pe piele

Reacțiile adverse grave ale Afinitor includ:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- Temperatură crescută, frisoane (semne ale infecției)
- Febră, tuse, dificultate la respirație, respirație șuierătoare (semne ale inflamației plămânilor cunoscută și sub denumirea de pneumonie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Senzație excesivă de sete, cantitate mare de urină eliminată, poftă de mâncare crescută însoțită de scădere în greutate, oboseală (semne ale diabetului zaharat)
- Sângerare (hemoragie), de exemplu, la nivelul peretelui intestinului
- Cantitate sever scăzută de urină eliminată (semn al insuficienței renale)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Febră, erupții trecătoare la nivelul pielii, durere și inflamație la nivelul articulațiilor, ca și oboseală, pierdere a pozei de mâncare, greață, icter (îngălbenire a pielii), durere în partea dreaptă sus a abdomenului, scaune deschise la culoare, urină închisă la culoare (pot fi semne ale reactivării hepatitei B)
- Lipsă de aer, dificultate la respirație în poziția culcat, umflare a labelor picioarelor sau picioarelor (semne ale insuficienței cardiace)
- Umflare și/sau durere la nivelul unuia dintre picioare, de regulă, la nivelul gambei, înroșire sau senzație de căldură la nivelul pielii în zona afectată (semne ale unui blocaj al unui vas de sânge (vene) la nivelul picioarelor, cauzat de coagularea sângelui)
- Apariție bruscă a respirației întretăiate, durere la nivelul pieptului sau tuse cu sânge (posibile semne ale embolismului pulmonar, o boală care apare atunci când sunt blocate una sau mai multe artere din plămâni)
- Cantitate de urină eliminată sever scăzută, umflare a picioarelor, confuzie, durere de spate (semne ale unei insuficiențe renale bruște)
- Erupții trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, dificultate la respirație sau înghițire, amețeli (semne ale unei reacții alergice grave, cunoscute și sub denumirea de hipersensibilitate)

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Respirație întretăiată sau accelerată (semne ale sindromului de stres respiratoric acut)

Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, spuneți imediat medicului dumneavoastră deoarece acestea vă pot pune viața în pericol.

Alte reacții adverse posibile ale Afinitor includ:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Concentrație crescută a zahărului în sânge (hiperglicemie)
- Pierdere a poftei de mâncare
- Tulburare a gustului (disgeuzie)
- Durere de cap
- Sângerare la nivelul nasului (epistaxis)
- Tuse
- Ulcerații la nivelul gurii
- Senzație de deranjare la stomac, inclusiv senzație de rău (greață) sau diaree
- Erupții trecătoare pe piele
- Mâncărime (prurit)
- Stare de slăbiciune sau oboseală
- Oboseală, senzație de lipsă de aer, amețeli, paloare a pielii, semne ale unui număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)
- Umflarea a brațelor, mâinilor, labelor picioarelor, gleznelor sau altor părți ale corpului (semne ale edemului)
- Scădere în greutate
- Cantitate crescută a lipidelor (grăsimilor) din sânge (hipercolesterolemie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerare sau învinețire spontane (semne ale unei concentrații scăzute de trombocite, cunoscută și sub denumirea de trombocitopenie)
- Senzație de lipsă de aer (dispnee)
- Sete, cantitate scăzută de urină eliminată, urină închisă la culoare, piele uscată și înroșită, iritabilitate (semne ale deshidratării)
- Probleme de somn (insomnie)
- Durere de cap, amețeli (semne ale tensiunii arteriale mari, cunoscută ca hipertensiune arterială)
- Umflarea parțială sau completă a brațelor (inclusiv a degetelor) sau a picioarelor (inclusiv a degetelor), senzație de greutate, mișcări limitate, disconfort (simptome posibile ale limfedemului)
- Febră, durere în gât, ulcerații la nivelul gurii cauzate de infecții (semne ale unei concentrații scăzute a celulelor albe din sânge, leucopenie, limfopenie și/sau neutropenie)
- Febră
- Inflamație a mucoasei gurii, stomacului, intestinelor
- Senzație de uscăciune a gurii
- Arsuri stomacale (dispepsie)
- Stare de rău (vărsături)
- Dificultate la înghițire (disfagie)
- Durere abdominală
- Acnee
- Erupții trecătoare pe piele și durere la nivelul palmelor sau tălpilor (sindrom mână-picior)
- Înroșire a pielii (eritem)
- Durere la nivelul articulațiilor
- Durere la nivelul gurii
- Tulburări ale menstruației, cum sunt menstruații neregulate
- Concentrație crescută a lipidelor (grăsimilor) din sânge (hiperlipidemie, valoare crescută a trigliceridelor)
- Concentrație scăzută a potasiului din sânge (hipopotasemie)
- Concentrație scăzută a fosfatului din sânge (hipofosfatemie)
- Concentrație scăzută a calciului din sânge (hipocalcemie)
- Piele uscată, exfoliere a pielii, leziuni la nivelul pielii
- Tulburări ale unghiilor, rupere a unghiilor

- Cădere ușoară a părului
- Rezultate anormale ale testelor de sânge ale funcției ficatului (valori crescute ale alanin și aspartat aminotransferazei)
- Rezultate anormale ale testelor de sânge ale funcției rinichilor (valoare crescută a creatininei)
- Umflare a pleoapei
- Proteine în urină

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Stare de slăbiciune, sângerare sau învinețire spontane și infecții frecvente, cu semne cum sunt febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne ale unei concentrații scăzute a celulelor din sânge, cunoscută și sub denumirea de pancitopenie)
- Pierdere a gustului (ageuzie)
- Tuse cu sânge (hemoptizie)
- Tulburări ale menstruației, cum este absența menstruației (amenoree)
- Eliminarea mai frecventă a urinei în timpul zilei
- Durere la nivelul pieptului
- Vindecare anormală a rănilor
- Bufeuri
- Scurgeri la nivelul ochilor, însoțite de mâncărimi și înroșire, colorare în roz a ochilor sau înroșire a ochilor (conjunctivită)

Rare (*pot afecta până la 1 din 1000 persoane*)

- Oboseală, senzație de lipsă de aer, amețeli, paloare a pielii (semne ale unei concentrații scăzute a globulelor roșii, posibil din cauza unui tip de anemie numită aplazia pură a celulelor roșii)
- Umflare a feței, a zonei din jurul ochilor, gurii și interiorului gurii și/sau limbii și dificultate la respirație sau înghițire (cunoscută și sub denumirea de angioedeme) pot constitui semne ale unei reacții alergice

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- Reacție la locul radioterapiei anterioare, de exemplu, înroșirea pielii sau inflamația plămânilor (așa-numitul sindrom al recidivei reacțiilor adverse asociate radioterapiei)
- Agravarea reacțiilor adverse la tratamentul cu radiații

Dacă aceste reacții adverse se agravează, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră și/sau farmacistului. Majoritatea acestor reacții adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea dacă se întrerupe tratamentul timp de câteva zile.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Afinitor

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
- A se deschide blisterul chiar înainte de administrarea comprimatelor.
- Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Afinitor

- Substanța activă este everolimus.
 - Fiecare comprimat de Afinitor 2,5 mg conține everolimus 2,5 mg.
 - Fiecare comprimat de Afinitor 5 mg conține everolimus 5 mg.
 - Fiecare comprimat de Afinitor 10 mg conține everolimus 10 mg.
- Celelalte componente sunt butilhidroxitoluen, stearat de magneziu, lactoză monohidrat, hipromeloză, crospovidonă tip A și lactoză anhidră.

Cum arată Afinitor și conținutul ambalajului

Comprimatele de Afinitor 2,5 mg sunt comprimate alungite, de culoare albă spre galben deschis. Acestea sunt inscripționate cu „LCL” pe una din fețe și cu „NVR” pe cealaltă.

Comprimatele de Afinitor 5 mg sunt comprimate alungite, de culoare albă spre galben deschis. Acestea sunt inscripționate cu „5” pe una din fețe și cu „NVR” pe cealaltă.

Comprimatele de Afinitor 10 mg sunt comprimate alungite, de culoare albă spre galben deschis. Acestea sunt inscripționate cu „UHE” pe una din fețe și cu „NVR” pe cealaltă.

Afinitor 2,5 mg este disponibil în cutii cu blister a câte 30 sau 90 comprimate.

Afinitor 5 mg și Afinitor 10 mg sunt disponibile în cutii cu blister a câte 10, 30 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau toate concentrațiile să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.