

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 2,5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 74 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem "LCL" na jednej stronie i "NVR" na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rak nerkowokomórkowy

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Afinitor powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Afinitor jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę (patrz także punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie leku Afinitor jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Afinitor w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) opisano u 12% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Afinitor, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę można ponownie rozpocząć w zależności od stanu danego pacjenta.

Zakażenia

Afinitor ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących Afinitor występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Afinitor, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Afinitor.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor.

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężeń hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. *progression free survival*), a pośrednia analiza (OS, ang. *overall survival*) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania *umiarkowanych* inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z *silnymi* inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i *silnych* inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Afinitor w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Afinitor jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na ewerolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Afinitor jest zalecane wyłącznie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), jeśli potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 1 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 1 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} Ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
<i>Silne inhibitory CYP3A4/PgP</i>		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worikonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir		

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg na dobę lub 5 mg co drugi dzień. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem		
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczone różnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.
Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Afinitor z silnymi induktorami CYP3A4. Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Afinitor z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Afinitor z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4 i 8 dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Afinitor spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Afinitor należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Dziurawiec (Hypericum Perforatum)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	Podczas leczenia produktem leczniczym Afinitor nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwego substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości C_{max} midazolamu i 30% wzrost $AUC_{(0-inf)}$ midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 w jelicie przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i długo działającego oktreotydu zwiększyło C_{min} oktreotydu, przy stosunku średniej geometrycznej (ewerolimus/placebo) wynoszącej 1,47. Nie udało się ustalić, czy ma to istotny klinicznie wpływ na skuteczność odpowiedzi na leczenie ewerolimusem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i eksemestanu spowodowało zwiększenie C_{min} i C_{2h} eksemestanu odpowiednio o 45% i 64%. Jednak odpowiednie stężenia estradiolu w stanie stacjonarnym (4 tygodnie) nie różniły się w obu grupach leczenia. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, otrzymujących to leczenie skojarzone nie obserwowano częściej zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem eksemestanu. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie stężeń eksemestanu miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Afinitor (patrz punkt 4.4). Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, iniekcyjną, lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, całkowitą abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną i (lub) sterylizację kobiet /mężczyzn).

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u pacjentek obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). Na podstawie obserwacji nieklinicznych stwierdza się możliwość upośledzenia płodności mężczyzn w trakcie podawania ewerolimusu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Afinitor będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu został opisany m. in. na podstawie trzech randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą badań III fazy, kontrolowanych placebo. W badaniach III fazy ekspozycja na ewerolimus przedstawiała się następująco:

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wcześniej leczonych letrozolem lub anastrozolem. Leczenie ewerolimusem przez ≥ 32 tygodnie otrzymało łącznie 191 (40%) pacjentek. Częstość występowania działań niepożądanych będących przyczyną trwałego przerwania leczenia wyniosła 21% i 3% odpowiednio w grupie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem oraz w grupie placebo w skojarzeniu z eksemestanem.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): ewerolimus plus najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Łącznie, 63 pacjentów (31%) poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 52 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 14% i 2% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): ewerolimus plus najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z rakiem nerkowo komórkowym z przerzutami. Łącznie 165 pacjentów poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 4 miesięcy. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 7% i 0% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo. Nasilenie większości działań niepożądanych było 1 lub 2 stopnia.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu III fazy) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Tabela 2 pokazuje częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w co najmniej jednym badaniu III fazy. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działanie niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia ^{a, *}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Często	Leukopenia, limfopenia, neutropenia
Niezbyt często	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nie znana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, brak łaknienia
Często	Cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Brak smaku
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok ^b
Niezbyt często	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zapalenie płuc ^c , duszność, krwawienie z nosa, kaszel
Często	Zatorowość płucna, krwioplucie
Niezbyt często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości
Często	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej, trudności połykania, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci
Często	Zespół rąka-stopy, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)*, białkomocz*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka
Często	Ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	Utrudnione gojenie się ran
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
*	patrz także podpunkt „c) Opis wybranych działań niepożądanych”
a	W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze” (takie jak zapalenie płuc, posocznica i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B (patrz także punkt 4.4)])
b	W tym inne krwawienia niewymienione osobno
c	W tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych
d	W tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłónka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi z z ekspresją receptorów hormonalnych

BOLERO-2 (badanie CRAD001Y2301) było randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, wieloośrodkowym badaniem III fazy z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z eksemestanem, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji receptora HER2/neu, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu letrozolem lub anastrozolem. Randomizacja była stratyfikowana względem udokumentowanej wrażliwości na wcześniej stosowaną terapię hormonalną oraz obecności przerzutów w narządach wewnętrznych. Wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną definiowano jako (1) udokumentowaną korzyść kliniczną (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], stabilizacja choroby ≥ 24 tygodnie) w trakcie stosowania co najmniej jednej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej lub (2) co najmniej 24 miesiące hormonalnej terapii uzupełniającej przed wystąpieniem wznowy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (progression – free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w Guzach Litych) na podstawie oceny badacza (badanie radiologiczne oceniane lokalnie). Dodatkowe analizy PFS prowadzono w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną.

Do drugorzędowych punktów końcowych należało przeżycie całkowite (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej, bezpieczeństwo, zmiana jakości życia (QoL) oraz czas do pogorszenia stanu sprawnościowego wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Łącznie 724 pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 2:1 do grupy leczenia skojarzonego przyjmującej ewerolimus (10 mg/dobę) + eksemestan (25 mg/dobę) (n=485) lub do grupy przyjmującej placebo + eksemestan (25 mg/dobę) (n=239). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 29,5 tygodni (zakres 1,0–123,3 tygodnie) w przypadku pacjentek otrzymujących ewerolimus + eksemestan oraz 14,1 tygodni (zakres 1,0-101,0 tygodni) w grupie otrzymującej placebo + eksemestan.

Wyniki dotyczące skuteczności otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 3 i Rycina 1). W chwili progresji pacjentki z grupy otrzymującej placebo + eksemestan nie przechodziły do grupy przyjmującej ewerolimus.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BOLERO-2

Analiza	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Współczynnik ryzyka	Wartość p
Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące) (95% CI)				
Lokalna ocena radiologiczna	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Najlepsza odpowiedź całkowita (%) (95% CI)				
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej ^b	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Wskaźnik korzyści klinicznej ^c	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

a W skojarzeniu z eksemestanem

b Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową

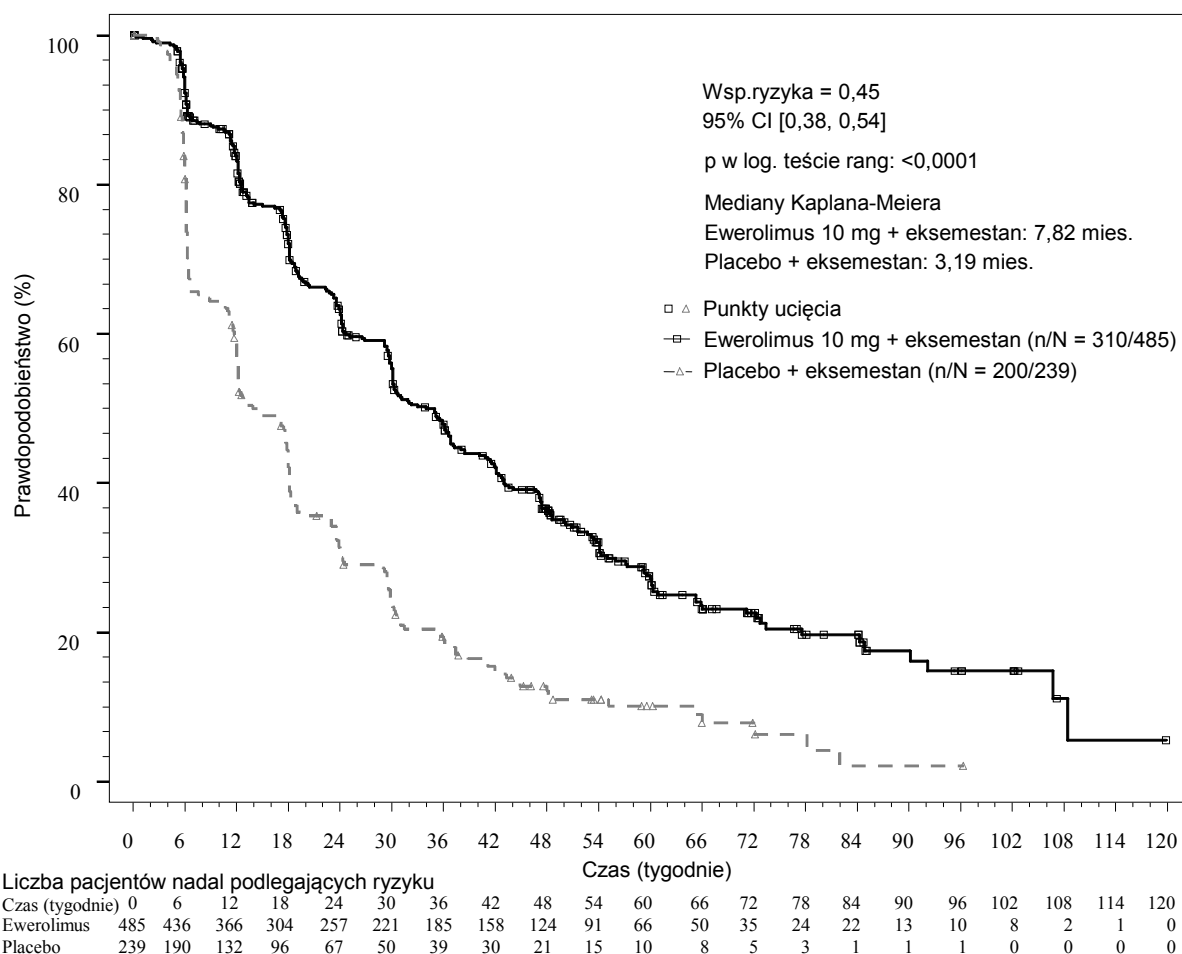
c Wskaźnik korzyści klinicznej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową, lub chorobą stabilną ≥ 24 tygodnie

d Nie dotyczy

e Wartość p jest otrzymywana na podstawie dokładnego testu Cochрана-Mantela-Haenszela z użyciem stratyfikowanej wersji testu permutacji Cochрана-Armitage'a.

W momencie przygotowania analizy etapowej dane dotyczące OS nie były pełne i nie zauważono żadnej istotnej statystycznie różnicy związanej z terapią OS [HR=0,77 (95% CI: 0,57, 1,04)].

Ryc. 1 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu BOLERO-2 (ocena wyniku badania radiologicznego dokonana przez badacza)



Szacowany wpływ leczenia na PFS został potwierdzony wynikami planowanej analizy podgrup w odniesieniu do PFS wg oceny badacza. We wszystkich analizowanych podgrupach (wiek, wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną, liczba zajętych narządów, obecność zmian zlokalizowanych wyłącznie w kościach oraz przerzuców do narządów wewnętrznych oraz występowanie we wszystkich najważniejszych podgrupach demograficznych i prognostycznych) pozytywny wpływ leczenia obserwowano w grupie terapii skojarzonej ewerolimusem z eksemestanem z szacowanym współczynnikiem ryzyka wynoszącym od 0,25 do 0,60 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z eksemestanem.

Nie obserwowano różnic w czasie do pogorszenia ($\geq 5\%$) wyników funkcjonalnych domen QLQ- C30 w obu ramionach.

Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET)

RADIANT-3 (badanie CRAD001C2324), wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) w porównaniu do zastosowania placebo plus BSC u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, wykazało istotną statystycznie korzyść kliniczną produktu leczniczego Afinitor nad placebo, przejawiającą się 2,4 –krotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free-survival*) (11,04 miesiąca wobec 4,6 miesiąca), (HR 0,35; 95% CI; 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (patrz Tabela 4 i Rycina 2).

W badaniu RADIANT-3 uczestniczyli pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy. Dozwolone było leczenie analogami somatostatyny jako leczenie w ramach BSC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, oceniony za pomocą kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych). Po udokumentowaniu radiologicznym progresji choroby, badacz mógł ujawnić, jaki produkt leczniczy przyjmują pacjenci. Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej placebo mogli następnie przyjmować produkt leczniczy Afinitor w otwartej fazie badania.

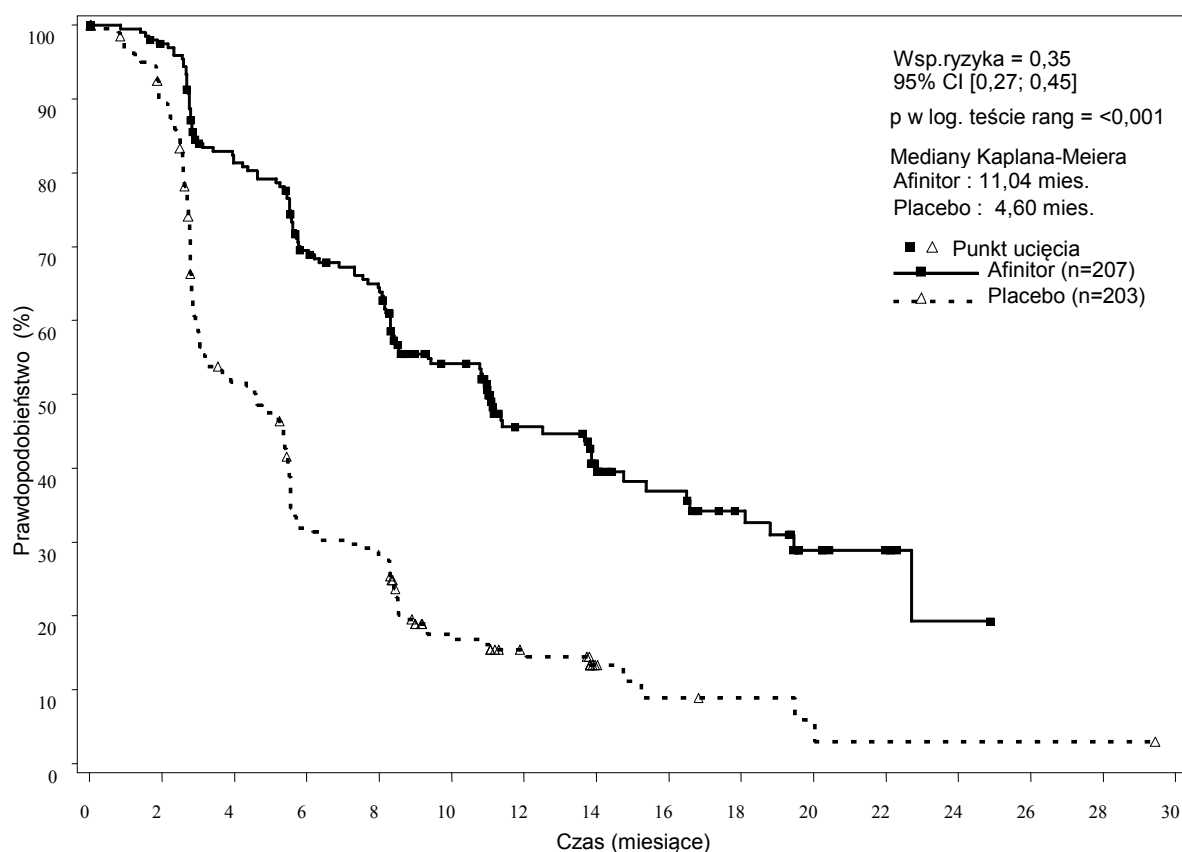
Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie całkowite (OS).

Łącznie 410 pacjentów zostało randomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=207) lub placebo (n=203). Dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów były dobrze zrównoważone (mediana wieku 58 lat, 55% mężczyzn, 78,5% pacjentów rasy białej). Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów w obu ramionach badania otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe. Mediana czasu trwania zaślepienia leczenia w badaniu wyniosła 37,3 tygodnie (zakres 1,1-129,9 tygodni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 16,1 tygodni (zakres 0,4-146,0 tygodni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela 4 Badanie RADIANT-3 - Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	410	Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)			
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Rycina 2 Badanie RADIANT-3 - Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego do progresji



Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku

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

Po progresji choroby 172 z 203 pacjentów (84,7%) początkowo zrandomizowanych do grupy placebo przeszło do ramienia leczenia otwartego produktem Afinitor. Wyniki całkowitego przeżycia nie wykazują statystycznie istotnej różnicy (HR=0,89 [95% CI: 0,64, 1,23]).

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

RECORD-1 (badanie CRAD001C2240), wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano podawanie ewerolimusu w dawce 10 mg/dobę i placebo, w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pacjentów raka nerkowokomórkowego z przerzutami, u których nastąpił postęp choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), (sunitynibem, sorafenibem lub zarówno sunitynibem, jak i sorafenibem). Dozwolone było również wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem alfa. Pacjentów stratyfikowano według skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – MSKCC (rokowanie dobre – pośrednie – niekorzystne) i według rodzaju przebytego leczenia przeciwnowotworowego (1 lub 2 leki z grupy VEGFR-TKI).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby, oceniane na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych) i które oceniano w ogólnym, niezależnym przeglądzie ze ślepą próbą. Drugorzędowe punkty końcowe badania to bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, przeżywalność całkowita, objawy związane z chorobą i jakość życia. Po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby badacz mógł ujawnić przynależność pacjenta do grupy: pacjentom, którzy zostali randomizowani do grupy przyjmującej placebo, mogło być zaoferowane leczenie ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (ang. Independent Data Monitoring Committee) zaleciła zakończenie badań w czasie drugiej analizy w trakcie trwania badania, gdyż osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy.

Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]). Mediana czasu trwania leczenia zaślepiętego wyniosła 141 dni (zakres 19-451 dni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-295 dni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

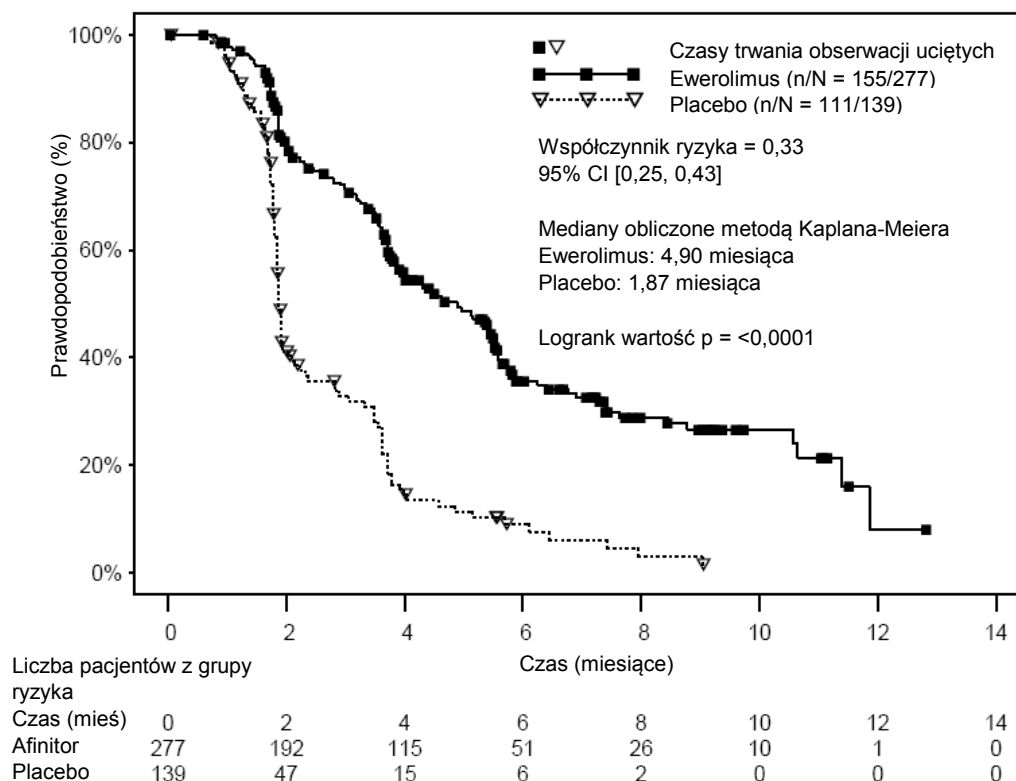
Afinitor wykazał przewagę w porównaniu do placebo, jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli przeżywalność bez progresji choroby, ze statystycznie istotnym 67% zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub śmierci (patrz Tabela 5 i Rycina 3).

Tabela 5 RECORD-1 – Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Współczynnik ryzyka (95%CI)	Wartość p
		Średni czas przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)			
Analiza pierwszorzędowa					
Cała (ogólna niezależna analiza zaślepionej grupy pacjentów)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analizy wspomagające/czułości					
Cała (przeglądy częściowe dokonane przez badaczy)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
Skala prognostyczna MSKCC (zaślepione niezależne przeglądy dokonane centralnie)					
Małe ryzyko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Umiarkowane ryzyko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Duże ryzyko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Logarytmiczny test rang z warstwowym doбором prób

Rycina 3 RECORD-1 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności bez postępu choroby



Wskaźniki przeżywalności bez progresji choroby w okresie sześciu miesięcy wyniosły 36% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Afinitor w porównaniu z 9% w grupie przyjmującej placebo.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną zaobserwowano u 5 pacjentów (2%) przyjmujących Afinitor, podczas gdy nie zaobserwowano jej w ogóle w grupie przyjmującej placebo. Tym samym, przeżywalność bez progresji choroby dotyczy głównie populacji z ustabilizowaną chorobą (odpowiadającej 67% grupy przyjmującej Afinitor).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności ogólnej (współczynnik ryzyka 0,87; przedział ufności: 0,65–1,17; $p=0,177$). Po stwierdzeniu progresji choroby i podaniu produktu leczniczego Afinitor pacjentom przydzielonym pierwotnie do grupy placebo, wykazano brak różnic w ogólnej przeżywalności związanych z rodzajem leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afinitor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na Afinitor w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężenia, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu $C_{\max}$ o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a $C_{\max}$ o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Afinitor w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całą farmakologiczną aktywność ewerolimusu.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusu po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 l/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepach. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarnym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu dwóch tygodni. Wartości $C_{\max}$ są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. $T_{\max}$ występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka produktu leczniczego Afinitor były oceniane w badaniu z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu 34 pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. $AUC_{0-\inf}$) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku uzasadniają zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimus. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimus u pacjentów po przebytych przeszczepie.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimus podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimus oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Cocksackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona przy dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; przy 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te ograniczały płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Efekty te obserwowano przy ekspozycjach mniejszych lub podobnych do klinicznych. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla embrionu i płodu przy ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło przy dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na embriony objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimus myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet przy najwyższych dawkach, będących odpowiednio 3,9 i 0,2 razy większe od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Stearynian magnezu
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamidu/aluminium/PCW zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03 sierpnia 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 5 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 149 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą “5” na jednej stronie i nadrukiem “NVR” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rak nerkowokomórkowy

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Afinitor powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Afinitor jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę (patrz także punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie leku Afinitor jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Afinitor w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) opisano u 12% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Afinitor, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę można ponownie rozpocząć w zależności od stanu danego pacjenta.

Zakażenia

Afinitor ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących Afinitor występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Afinitor, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Afinitor.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicerydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor.

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężeń hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. *progression free survival*), a pośrednia analiza (OS, ang. *overall survival*) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania *umiarkowanych* inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z *silnymi* inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i *silnych* inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Afinitor w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Afinitor jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na ewerolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Afinitor jest zalecane wyłącznie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), jeśli potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 1 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 1 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} Ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Silne inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worikonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir		

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg na dobę lub 5 mg co drugi dzień. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem		
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.
Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Afinitor z silnymi induktorami CYP3A4. Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Afinitor z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Afinitor z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4 i 8 dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Afinitor spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Afinitor należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Dziurawiec (Hypericum Perforatum)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwego substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości C_{max} midazolamu i 30% wzrost $AUC_{(0-inf)}$ midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 w jelicie przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i długo działającego oktreotydu zwiększyło C_{min} oktreotydu, przy stosunku średniej geometrycznej (ewerolimus/placebo) wynoszącej 1,47. Nie udało się ustalić, czy ma to istotny klinicznie wpływ na skuteczność odpowiedzi na leczenie ewerolimusem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i eksemestanu spowodowało zwiększenie C_{min} i C_{2h} eksemestanu odpowiednio o 45% i 64%. Jednak odpowiednie stężenia estradiolu w stanie stacjonarnym (4 tygodnie) nie różniły się w obu grupach leczenia. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, otrzymujących to leczenie skojarzone nie obserwowano częściej zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem eksemestanu. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie stężeń eksemestanu miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Afinitor (patrz punkt 4.4). Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, iniekcyjną, lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, całkowitą abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną i (lub) sterylizację kobiet /mężczyzn).

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u pacjentek obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). Na podstawie obserwacji nieklinicznych stwierdza się możliwość upośledzenia płodności mężczyzn w trakcie podawania ewerolimusu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Afinitor będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu został opisany m. in. na podstawie trzech randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą badań III fazy, kontrolowanych placebo. W badaniach III fazy ekspozycja na ewerolimus przedstawiała się następująco:

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wcześniej leczonych letrozolem lub anastrozolem. Leczenie ewerolimusem przez ≥ 32 tygodnie otrzymało łącznie 191 (40%) pacjentek. Częstość występowania działań niepożądanych będących przyczyną trwałego przerwania leczenia wyniosła 21% i 3% odpowiednio w grupie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem oraz w grupie placebo w skojarzeniu z eksemestanem.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): ewerolimus plus najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Łącznie, 63 pacjentów (31%) poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 52 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 14% i 2% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): ewerolimus plus najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z rakiem nerkowo komórkowym z przerzutami. Łącznie 165 pacjentów poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 4 miesięcy. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 7% i 0% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo. Nasilenie większości działań niepożądanych było 1 lub 2 stopnia.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu III fazy) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Tabela 2 pokazuje częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w co najmniej jednym badaniu III fazy. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działanie niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia ^{a, *}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Często	Leukopenia, limfopenia, neutropenia
Niezbyt często	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nie znana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, brak łaknienia
Często	Cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Brak smaku
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok ^b
Niezbyt często	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zapalenie płuc ^c , duszność, krwawienie z nosa, kaszel
Często	Zatorowość płucna, krwioplucie
Niezbyt często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości
Często	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej, trudności połykania, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci
Często	Zespół rękoma-stopami, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)*, białkomocz*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka
Często	Ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	Utrudnione gojenie się ran
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
*	patrz także podpunkt „c) Opis wybranych działań niepożądanych”
a	W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze” (takie jak zapalenie płuc, posocznica i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B (patrz także punkt 4.4)])
b	W tym inne krwawienia niewymienione osobno
c	W tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych
d	W tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłónka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi z z ekspresją receptorów hormonalnych

BOLERO-2 (badanie CRAD001Y2301) było randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, wieloośrodkowym badaniem III fazy z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z eksemestanem, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji receptora HER2/neu, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu letrozolem lub anastrozolem. Randomizacja była stratyfikowana względem udokumentowanej wrażliwości na wcześniej stosowaną terapię hormonalną oraz obecności przerzutów w narządach wewnętrznych. Wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną definiowano jako (1) udokumentowaną korzyść kliniczną (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], stabilizacja choroby ≥ 24 tygodnie) w trakcie stosowania co najmniej jednej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej lub (2) co najmniej 24 miesiące hormonalnej terapii uzupełniającej przed wystąpieniem wznowy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (progression – free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w Guzach Litych) na podstawie oceny badacza (badanie radiologiczne oceniane lokalnie). Dodatkowe analizy PFS prowadzono w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną.

Do drugorzędowych punktów końcowych należało przeżycie całkowite (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej, bezpieczeństwo, zmiana jakości życia (QoL) oraz czas do pogorszenia stanu sprawnościowego wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Łącznie 724 pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 2:1 do grupy leczenia skojarzonego przyjmującej ewerolimus (10 mg/dobę) + eksemestan (25 mg/dobę) (n=485) lub do grupy przyjmującej placebo + eksemestan (25 mg/dobę) (n=239). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 29,5 tygodni (zakres 1,0–123,3 tygodnie) w przypadku pacjentek otrzymujących ewerolimus + eksemestan oraz 14,1 tygodni (zakres 1,0-101,0 tygodni) w grupie otrzymującej placebo + eksemestan.

Wyniki dotyczące skuteczności otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 3 i Rycina 1). W chwili progresji pacjentki z grupy otrzymującej placebo + eksemestan nie przechodziły do grupy przyjmującej ewerolimus.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BOLERO-2

Analiza	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Współczynnik ryzyka	Wartość p
Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące) (95% CI)				
Lokalna ocena radiologiczna	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Najlepsza odpowiedź całkowita (%) (95% CI)				
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej ^b	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Wskaźnik korzyści klinicznej ^c	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

a W skojarzeniu z eksemestanem

b Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową

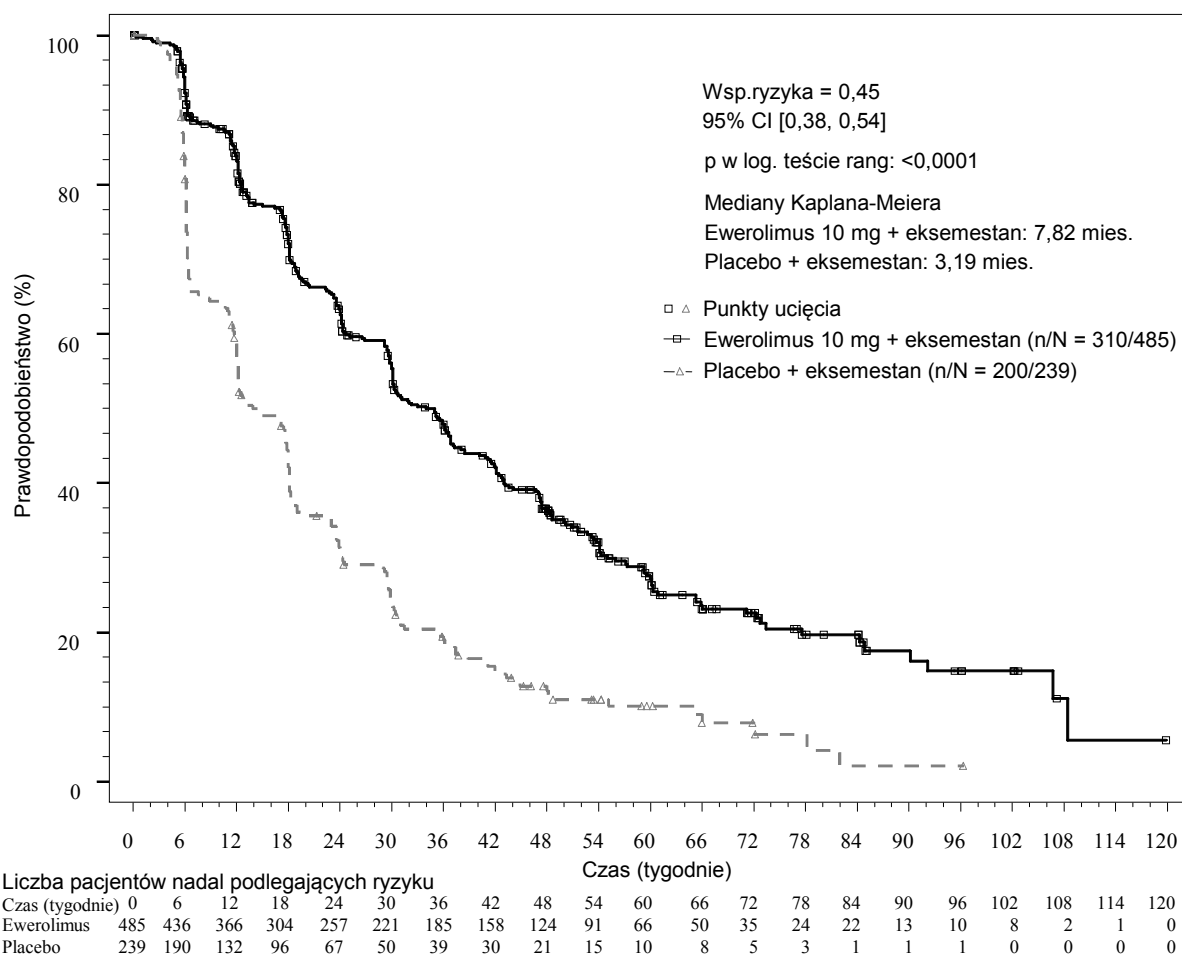
c Wskaźnik korzyści klinicznej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową, lub chorobą stabilną ≥ 24 tygodnie

d Nie dotyczy

e Wartość p jest otrzymywana na podstawie dokładnego testu Cochрана-Mantela-Haenszela z użyciem stratyfikowanej wersji testu permutacji Cochрана-Armitage'a.

W momencie przygotowania analizy etapowej dane dotyczące OS nie były pełne i nie zauważono żadnej istotnej statystycznie różnicy związanej z terapią OS [HR=0,77 (95% CI: 0,57, 1,04)].

Ryc. 1 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu BOLERO-2 (ocena wyniku badania radiologicznego dokonana przez badacza)



Szacowany wpływ leczenia na PFS został potwierdzony wynikami planowanej analizy podgrup w odniesieniu do PFS wg oceny badacza. We wszystkich analizowanych podgrupach (wiek, wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną, liczba zajętych narządów, obecność zmian zlokalizowanych wyłącznie w kościach oraz przerzuców do narządów wewnętrznych oraz występowanie we wszystkich najważniejszych podgrupach demograficznych i prognostycznych) pozytywny wpływ leczenia obserwowano w grupie terapii skojarzonej ewerolimusem z eksemestaniem z szacowanym współczynnikiem ryzyka wynoszącym od 0,25 do 0,60 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z eksemestaniem.

Nie obserwowano różnic w czasie do pogorszenia ($\geq 5\%$) wyników funkcjonalnych domen QLQ- C30 w obu ramionach.

Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET)

RADIANT-3 (badanie CRAD001C2324), wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) w porównaniu do zastosowania placebo plus BSC u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, wykazało istotną statystycznie korzyść kliniczną produktu leczniczego Afinitor nad placebo, przejawiającą się 2,4 –krotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free-survival*) (11,04 miesiąca wobec 4,6 miesiąca), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (patrz Tabela 4 i Rycina 2).

W badaniu RADIANT-3 uczestniczyli pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy. Dozwolone było leczenie analogami somatostatyny jako leczenie w ramach BSC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, oceniony za pomocą kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych). Po udokumentowaniu radiologicznym progresji choroby, badacz mógł ujawnić, jaki produkt leczniczy przyjmują pacjenci. Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej placebo mogli następnie przyjmować produkt leczniczy Afinitor w otwartej fazie badania.

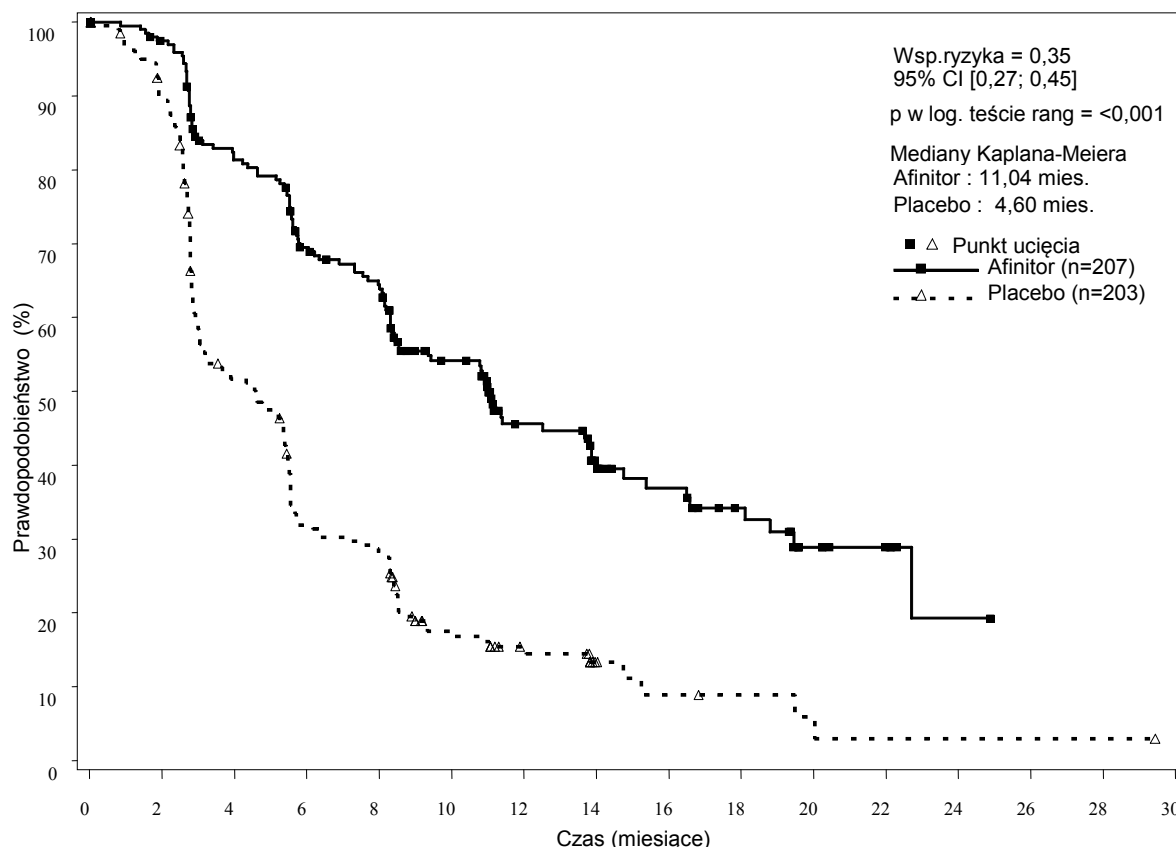
Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie całkowite (OS).

Łącznie 410 pacjentów zostało randomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=207) lub placebo (n=203). Dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów były dobrze zrównoważone (mediana wieku 58 lat, 55% mężczyzn, 78,5% pacjentów rasy białej). Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów w obu ramionach badania otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe. Mediana czasu trwania zaślepienia leczenia w badaniu wyniosła 37,3 tygodnie (zakres 1,1-129,9 tygodni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 16,1 tygodni (zakres 0,4-146,0 tygodni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela 4 Badanie RADIANT-3 - Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	410	Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)			
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Rycina 2 Badanie RADIANT-3 - Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego do progresji



Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku

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

Po progresji choroby 172 z 203 pacjentów (84,7%) początkowo zrandomizowanych do grupy placebo przeszło do ramienia leczenia otwartego produktem Afinitor. Wyniki całkowitego przeżycia nie wykazują statystycznie istotnej różnicy (HR=0,89 [95% CI: 0,64, 1,23]).

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

RECORD-1 (badanie CRAD001C2240), wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano podawanie ewerolimusu w dawce 10 mg/dobę i placebo, w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pacjentów raka nerkowokomórkowego z przerzutami, u których nastąpił postęp choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), (sunitynibem, sorafenibem lub zarówno sunitynibem, jak i sorafenibem). Dozwolone było również wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem alfa. Pacjentów stratyfikowano według skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – MSKCC (rokowanie dobre – pośrednie – niekorzystne) i według rodzaju przebytego leczenia przeciwnowotworowego (1 lub 2 leki z grupy VEGFR-TKI).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby, oceniane na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych) i które oceniano w ogólnym, niezależnym przeglądzie ze ślepą próbą. Drugorzędowe punkty końcowe badania to bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, przeżywalność całkowita, objawy związane z chorobą i jakość życia. Po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby badacz mógł ujawnić przynależność pacjenta do grupy: pacjentom, którzy zostali randomizowani do grupy przyjmującej placebo, mogło być zaoferowane leczenie ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (ang. Independent Data Monitoring Committee) zaleciła zakończenie badań w czasie drugiej analizy w trakcie trwania badania, gdyż osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy.

Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]). Mediana czasu trwania leczenia zaślepiętego wyniosła 141 dni (zakres 19-451 dni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-295 dni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

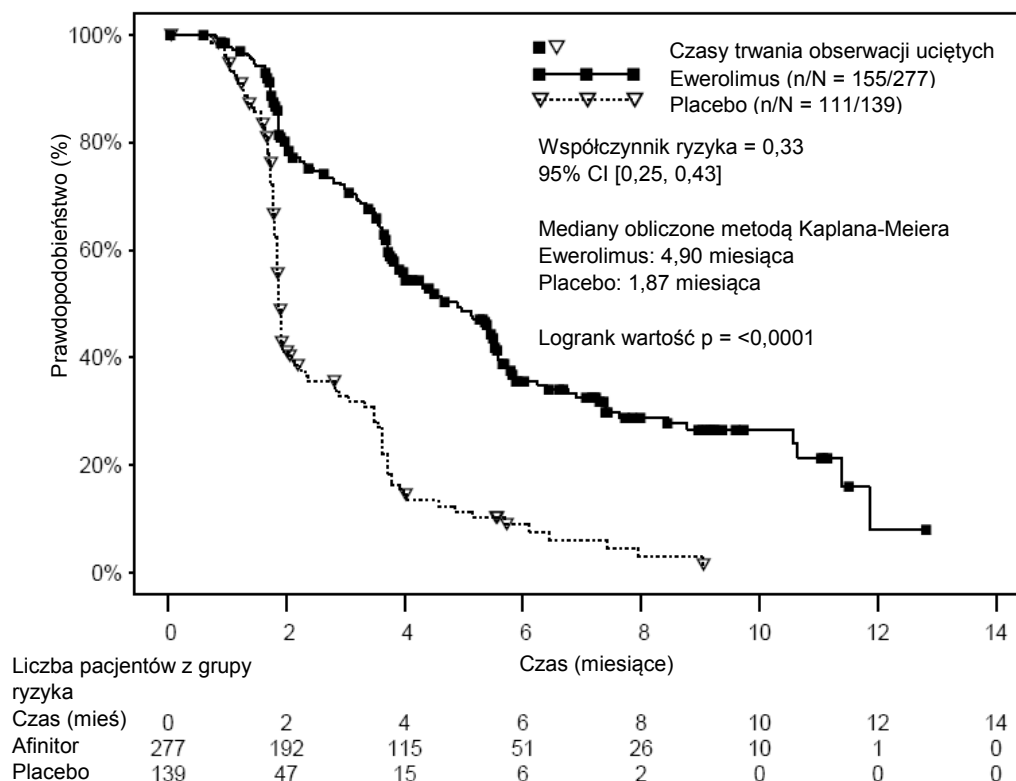
Afinitor wykazał przewagę w porównaniu do placebo, jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli przeżywalność bez progresji choroby, ze statystycznie istotnym 67% zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub śmierci (patrz Tabela 5 i Rycina 3).

Tabela 5 RECORD-1 – Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Współczynnik ryzyka (95%CI)	Wartość p
		Średni czas przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)			
Analiza pierwszorzędowa					
Cała (ogólna niezależna analiza zaślepionej grupy pacjentów)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analizy wspomagające/czułości					
Cała (przeglądy częściowe dokonane przez badaczy)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
Skala prognostyczna MSKCC (zaślepione niezależne przeglądy dokonane centralnie)					
Małe ryzyko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Umiarkowane ryzyko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Duże ryzyko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Logarytmiczny test rang z warstwowym doborem prób

Rycina 3 RECORD-1 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności bez postępu choroby



Wskaźniki przeżywalności bez progresji choroby w okresie sześciu miesięcy wyniosły 36% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Afinitor w porównaniu z 9% w grupie przyjmującej placebo.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną zaobserwowano u 5 pacjentów (2%) przyjmujących Afinitor, podczas gdy nie zaobserwowano jej w ogóle w grupie przyjmującej placebo. Tym samym, przeżywalność bez progresji choroby dotyczy głównie populacji z ustabilizowaną chorobą (odpowiadającej 67% grupy przyjmującej Afinitor).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności ogólnej (współczynnik ryzyka 0,87; przedział ufności: 0,65–1,17; $p=0,177$). Po stwierdzeniu progresji choroby i podaniu produktu leczniczego Afinitor pacjentom przydzielonym pierwotnie do grupy placebo, wykazano brak różnic w ogólnej przeżywalności związanych z rodzajem leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afinitor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na Afinitor w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężenia, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu $C_{\max}$ o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a $C_{\max}$ o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Afinitor w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całą farmakologiczną aktywność ewerolimusu.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusu po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 l/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepach. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarnym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu dwóch tygodni. Wartości $C_{\max}$ są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. $T_{\max}$ występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka produktu leczniczego Afinitor były oceniane w badaniu z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu 34 pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. $AUC_{0-\inf}$) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku uzasadniają zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimus. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimus u pacjentów po przebytych przeszczepie.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimus podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimus oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Cocksackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona przy dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; przy 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te ograniczały płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Efekty te obserwowano przy ekspozycjach mniejszych lub podobnych do klinicznych. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla embrionu i płodu przy ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło przy dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na embriony objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimus myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet przy najwyższych dawkach, będących odpowiednio 3,9 i 0,2 razy większe od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Stearynian magnezu
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamidu/aluminium/PCW zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 10, 30, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/538/001
EU/1/09/538/002
EU/1/09/538/003
EU/1/09/538/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03 sierpnia 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka zawiera 297 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem "UHE" na jednej stronie i nadrukiem "NVR" na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rak nerkowokomórkowy

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Afinitor powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Afinitor jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę (patrz także punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

- Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.
- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie leku Afinitor jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Afinitor w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) opisano u 12% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Afinitor, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę można ponownie rozpocząć w zależności od stanu danego pacjenta.

Zakażenia

Afinitor ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących Afinitor występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Afinitor, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Afinitor.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor.

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężeń hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. *progression free survival*), a pośrednia analiza (OS, ang. *overall survival*) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Afinitor w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Afinitor jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na ewerolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Afinitor jest zalecane wyłącznie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), jeśli potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 1 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 1 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} Ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Silne inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir		

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg na dobę lub 5 mg co drugi dzień. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem		
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.
Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Afinitor z silnymi induktorami CYP3A4. Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Afinitor z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Afinitor z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4 i 8 dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Afinitor spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Afinitor należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Dziurawiec (Hypericum Perforatum)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie. Badanie interakcji u osób zdrowych wykazało, że jednoczesne podanie doustnej dawki midazolamu, przykładowego wrażliwego substratu CYP3A, z ewerolimusem spowodowało 25% wzrost wartości C_{max} midazolamu i 30% wzrost $AUC_{(0-inf)}$ midazolamu. Efekt ten jest prawdopodobnie wynikiem zahamowania CYP3A4 w jelicie przez ewerolimus. Dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych doustnych substratów CYP3A4. Nie należy się jednak spodziewać wystąpienia klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na substraty CYP3A4 podawane ogólnoustrojowo (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i długo działającego oktreotydu zwiększyło C_{min} oktreotydu, przy stosunku średniej geometrycznej (ewerolimus/placebo) wynoszącej 1,47. Nie udało się ustalić, czy ma to istotny klinicznie wpływ na skuteczność odpowiedzi na leczenie ewerolimusem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.

Jednoczesne podawanie ewerolimusu i eksemestanu spowodowało zwiększenie C_{min} i C_{2h} eksemestanu odpowiednio o 45% i 64%. Jednak odpowiednie stężenia estradiolu w stanie stacjonarnym (4 tygodnie) nie różniły się w obu grupach leczenia. U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, otrzymujących to leczenie skojarzone nie obserwowano częściej zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem eksemestanu. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie stężeń eksemestanu miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Afinitor (patrz punkt 4.4). Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, iniekcyjną, lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, całkowitą abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną i (lub) sterylizację kobiet /mężczyzn).

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u pacjentek obserwowano wtórny brak miesiączki i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). Na podstawie obserwacji nieklinicznych stwierdza się możliwość upośledzenia płodności mężczyzn w trakcie podawania ewerolimusu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Afinitor będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu został opisany m. in. na podstawie trzech randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą badań III fazy, kontrolowanych placebo. W badaniach III fazy ekspozycja na ewerolimus przedstawiała się następująco:

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wcześniej leczonych letrozolem lub anastrozolem. Leczenie ewerolimusem przez ≥ 32 tygodnie otrzymało łącznie 191 (40%) pacjentek. Częstość występowania działań niepożądanych będących przyczyną trwałego przerwania leczenia wyniosła 21% i 3% odpowiednio w grupie ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem oraz w grupie placebo w skojarzeniu z eksemestanem.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): ewerolimus plus najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Łącznie, 63 pacjentów (31%) poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 52 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 14% i 2% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): ewerolimus plus najlepsze leczenie wspomagające u pacjentów z rakiem nerkowo komórkowym z przerzutami. Łącznie 165 pacjentów poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 4 miesięcy. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 7% i 0% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo. Nasilenie większości działań niepożądanych było 1 lub 2 stopnia.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu III fazy) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Tabela 2 pokazuje częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w co najmniej jednym badaniu III fazy. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działanie niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia ^{a, *}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Często	Leukopenia, limfopenia, neutropenia
Niezbyt często	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nie znana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, brak łaknienia
Często	Cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Brak smaku
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok ^b
Niezbyt często	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zapalenie płuc ^c , duszność, krwawienie z nosa, kaszel
Często	Zatorowość płucna, krwioplucie
Niezbyt często	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości
Często	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej, trudności połykania, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci
Często	Zespół rękoma-stopami, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)*, białkomocz*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka
Często	Ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	Utrudnione gojenie się ran
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
*	patrz także podpunkt „c) Opis wybranych działań niepożądanych”
a	W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze” (takie jak zapalenie płuc, posocznica i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B (patrz także punkt 4.4)])
b	W tym inne krwawienia niewymienione osobno
c	W tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych
d	W tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłónka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi z z ekspresją receptorów hormonalnych

BOLERO-2 (badanie CRAD001Y2301) było randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, wieloośrodkowym badaniem III fazy z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z eksemestanem, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji receptora HER2/neu, u których wystąpiła wznowa lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu letrozolem lub anastrozolem. Randomizacja była stratyfikowana względem udokumentowanej wrażliwości na wcześniej stosowaną terapię hormonalną oraz obecności przerzutów w narządach wewnętrznych. Wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną definiowano jako (1) udokumentowaną korzyść kliniczną (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], stabilizacja choroby ≥ 24 tygodnie) w trakcie stosowania co najmniej jednej terapii hormonalnej w chorobie zaawansowanej lub (2) co najmniej 24 miesiące hormonalnej terapii uzupełniającej przed wystąpieniem wznowy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (progression – free survival, PFS) oceniane wg kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w Guzach Litych) na podstawie oceny badacza (badanie radiologiczne oceniane lokalnie). Dodatkowe analizy PFS prowadzono w oparciu o niezależną centralną ocenę radiologiczną.

Do drugorzędowych punktów końcowych należało przeżycie całkowite (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik korzyści klinicznej, bezpieczeństwo, zmiana jakości życia (QoL) oraz czas do pogorszenia stanu sprawnościowego wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

Łącznie 724 pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 2:1 do grupy leczenia skojarzonego przyjmującej ewerolimus (10 mg/dobę) + eksemestan (25 mg/dobę) (n=485) lub do grupy przyjmującej placebo + eksemestan (25 mg/dobę) (n=239). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 29,5 tygodni (zakres 1,0–123,3 tygodnie) w przypadku pacjentek otrzymujących ewerolimus + eksemestan oraz 14,1 tygodni (zakres 1,0-101,0 tygodni) w grupie otrzymującej placebo + eksemestan.

Wyniki dotyczące skuteczności otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 3 i Rycina 1). W chwili progresji pacjentki z grupy otrzymującej placebo + eksemestan nie przechodziły do grupy przyjmującej ewerolimus.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BOLERO-2

Analiza	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Współczynnik ryzyka	Wartość p
Mediana przeżycia bez progresji choroby (miesiące) (95% CI)				
Lokalna ocena radiologiczna	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Najlepsza odpowiedź całkowita (%) (95% CI)				
Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej ^b	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Wskaźnik korzyści klinicznej ^c	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

a W skojarzeniu z eksemestanem

b Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową

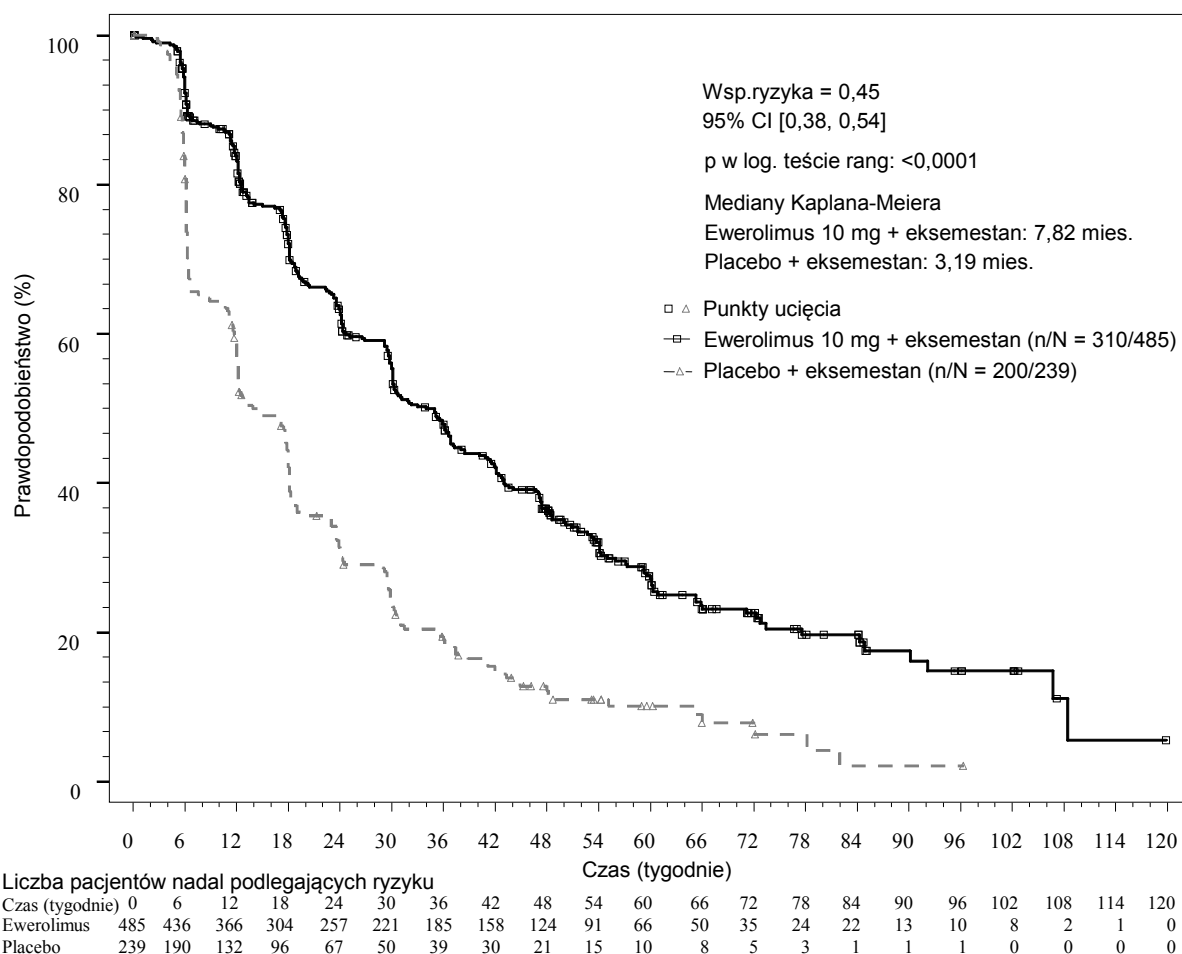
c Wskaźnik korzyści klinicznej = odsetek pacjentek z odpowiedzią całkowitą lub częściową, lub chorobą stabilną ≥ 24 tygodnie

d Nie dotyczy

e Wartość p jest otrzymywana na podstawie dokładnego testu Cochрана-Mantela-Haenszela z użyciem stratyfikowanej wersji testu permutacji Cochрана-Armitage'a.

W momencie przygotowania analizy etapowej dane dotyczące OS nie były pełne i nie zauważono żadnej istotnej statystycznie różnicy związanej z terapią OS [HR=0,77 (95% CI: 0,57, 1,04)].

Ryc. 1 Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji choroby w badaniu BOLERO-2 (ocena wyniku badania radiologicznego dokonana przez badacza)



Szacowany wpływ leczenia na PFS został potwierdzony wynikami planowanej analizy podgrup w odniesieniu do PFS wg oceny badacza. We wszystkich analizowanych podgrupach (wiek, wrażliwość na wcześniej stosowaną terapię hormonalną, liczba zajętych narządów, obecność zmian zlokalizowanych wyłącznie w kościach oraz przerzuców do narządów wewnętrznych oraz występowanie we wszystkich najważniejszych podgrupach demograficznych i prognostycznych) pozytywny wpływ leczenia obserwowano w grupie terapii skojarzonej ewerolimusem z eksemestanem z szacowanym współczynnikiem ryzyka wynoszącym od 0,25 do 0,60 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z eksemestanem.

Nie obserwowano różnic w czasie do pogorszenia ($\geq 5\%$) wyników funkcjonalnych domen QLQ- C30 w obu ramionach.

Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET)

RADIANT-3 (badanie CRAD001C2324), wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*) w porównaniu do zastosowania placebo plus BSC u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, wykazało istotną statystycznie korzyść kliniczną produktu leczniczego Afinitor nad placebo, przejawiającą się 2,4 –krotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free-survival*) (11,04 miesiąca wobec 4,6 miesiąca), (HR 0,35; 95% CI; 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (patrz Tabela 4 i Rycina 2).

W badaniu RADIANT-3 uczestniczyli pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy. Dozwolone było leczenie analogami somatostatyny jako leczenie w ramach BSC.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był PFS, oceniony za pomocą kryteriów RECIST (Kryteria Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych). Po udokumentowaniu radiologicznym progresji choroby, badacz mógł ujawnić, jaki produkt leczniczy przyjmują pacjenci. Pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej placebo mogli następnie przyjmować produkt leczniczy Afinitor w otwartej fazie badania.

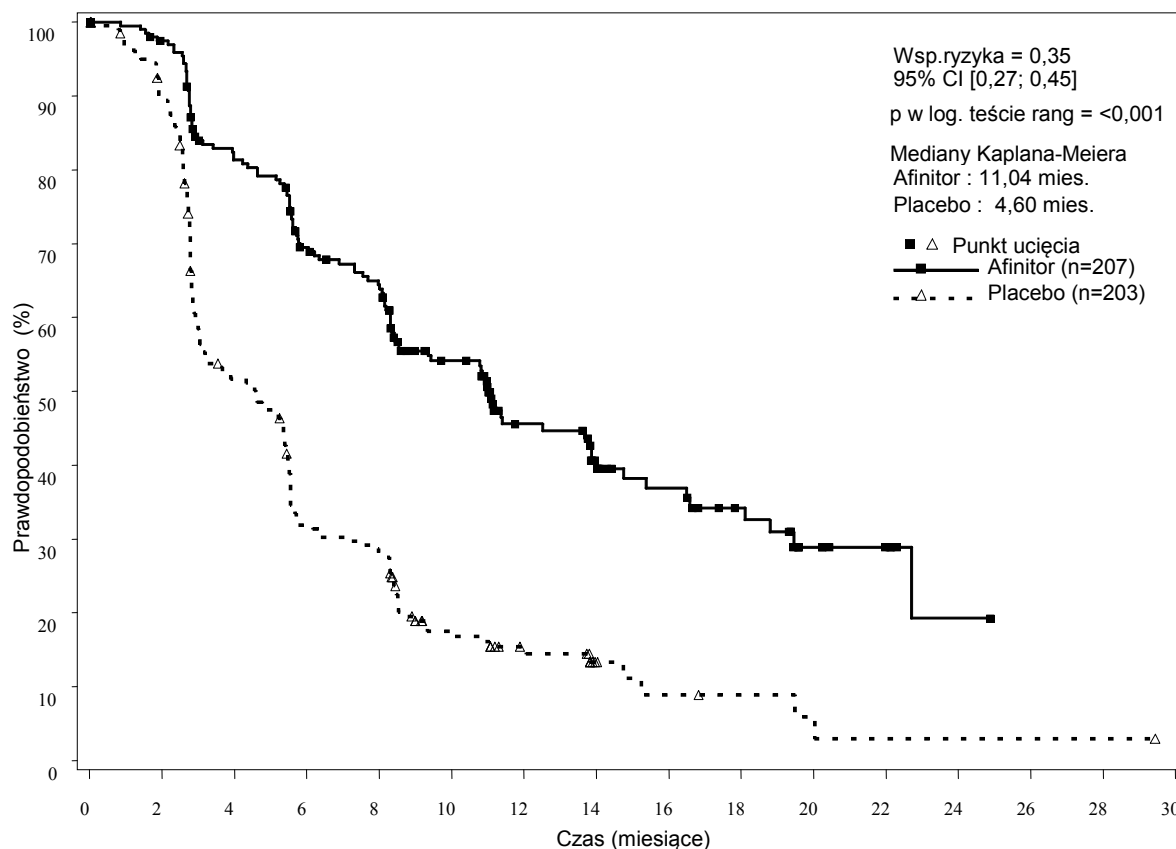
Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie całkowite (OS).

Łącznie 410 pacjentów zostało randomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=207) lub placebo (n=203). Dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów były dobrze zrównoważone (mediana wieku 58 lat, 55% mężczyzn, 78,5% pacjentów rasy białej). Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów w obu ramionach badania otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe. Mediana czasu trwania zaślepienia leczenia w badaniu wyniosła 37,3 tygodnie (zakres 1,1-129,9 tygodni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 16,1 tygodni (zakres 0,4-146,0 tygodni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Tabela 4 Badanie RADIANT-3 - Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	410	Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)			
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Rycina 2 Badanie RADIANT-3 - Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego do progresji



Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku

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

Po progresji choroby 172 z 203 pacjentów (84,7%) początkowo zrandomizowanych do grupy placebo przeszło do ramienia leczenia otwartego produktem Afinitor. Wyniki całkowitego przeżycia nie wykazują statystycznie istotnej różnicy (HR=0,89 [95% CI: 0,64, 1,23]).

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

RECORD-1 (badanie CRAD001C2240), wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano podawanie ewerolimusu w dawce 10 mg/dobę i placebo, w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pacjentów raka nerkowokomórkowego z przerzutami, u których nastąpił postęp choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), (sunitynibem, sorafenibem lub zarówno sunitynibem, jak i sorafenibem). Dozwolone było również wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem alfa. Pacjentów stratyfikowano według skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – MSKCC (rokowanie dobre – pośrednie – niekorzystne) i według rodzaju przebytego leczenia przeciwnowotworowego (1 lub 2 leki z grupy VEGFR-TKI).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby, oceniane na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych) i które oceniano w ogólnym, niezależnym przeglądzie ze ślepą próbą. Drugorzędowe punkty końcowe badania to bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, przeżywalność całkowita, objawy związane z chorobą i jakość życia. Po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby badacz mógł ujawnić przynależność pacjenta do grupy: pacjentom, którzy zostali randomizowani do grupy przyjmującej placebo, mogło być zaoferowane leczenie ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (ang. Independent Data Monitoring Committee) zaleciła zakończenie badań w czasie drugiej analizy w trakcie trwania badania, gdyż osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy.

Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]). Mediana czasu trwania leczenia zaślepiętego wyniosła 141 dni (zakres 19-451 dni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 60 dni (zakres 21-295 dni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

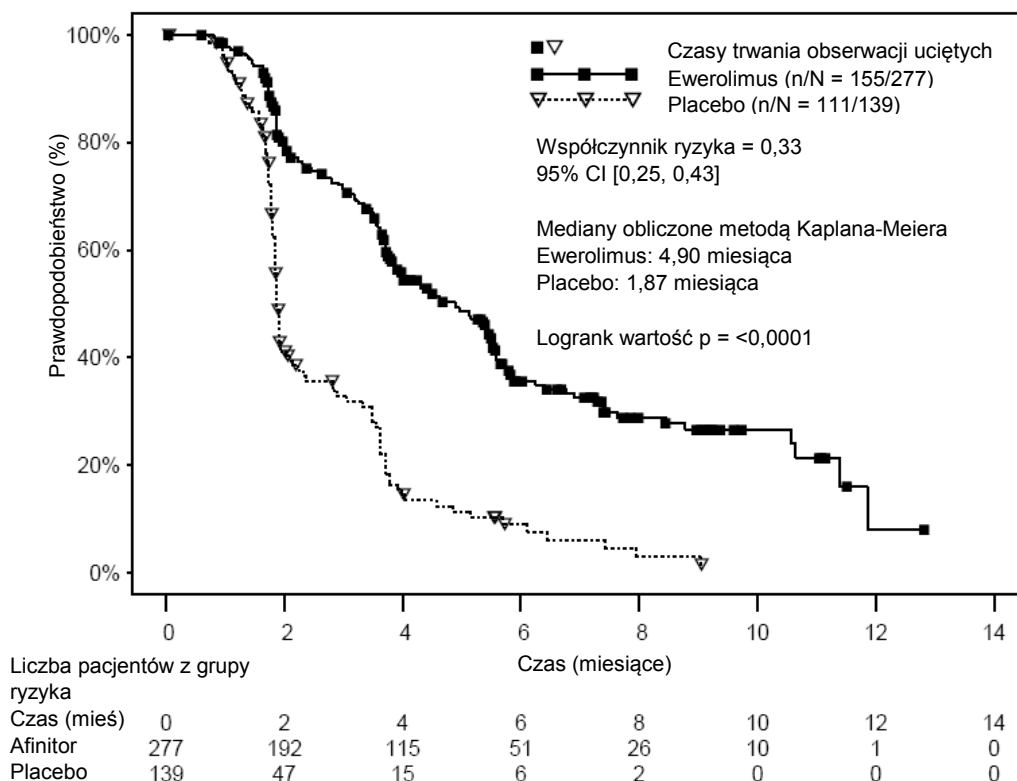
Afinitor wykazał przewagę w porównaniu do placebo, jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli przeżywalność bez progresji choroby, ze statystycznie istotnym 67% zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub śmierci (patrz Tabela 5 i Rycina 3).

Tabela 5 RECORD-1 – Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Współczynnik ryzyka (95%CI)	Wartość p
		Średni czas przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)			
Analiza pierwszorzędowa					
Cała (ogólna niezależna analiza zaślepionej grupy pacjentów)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analizy wspomagające/czułości					
Cała (przeglądy częściowe dokonane przez badaczy)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
Skala prognostyczna MSKCC (zaślepienie niezależne przeglądy dokonane centralnie)					
Małe ryzyko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Umiarkowane ryzyko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Duże ryzyko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Logarytmiczny test rang z warstwowym doбором prób

Rycina 3 RECORD-1 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności bez postępu choroby



Wskaźniki przeżywalności bez progresji choroby w okresie sześciu miesięcy wyniosły 36% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Afinitor w porównaniu z 9% w grupie przyjmującej placebo.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną zaobserwowano u 5 pacjentów (2%) przyjmujących Afinitor, podczas gdy nie zaobserwowano jej w ogóle w grupie przyjmującej placebo. Tym samym, przeżywalność bez progresji choroby dotyczy głównie populacji z ustabilizowaną chorobą (odpowiadającej 67% grupy przyjmującej Afinitor).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności ogólnej (współczynnik ryzyka 0,87; przedział ufności: 0,65–1,17; $p=0,177$). Po stwierdzeniu progresji choroby i podaniu produktu leczniczego Afinitor pacjentom przydzielonym pierwotnie do grupy placebo, wykazano brak różnic w ogólnej przeżywalności związanych z rodzajem leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Afinitor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki i z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na Afinitor w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężenia, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu $C_{\max}$ o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a $C_{\max}$ o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusu we krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusu we krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Afinitor w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusu, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusu sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całą farmakologiczną aktywność ewerolimusu.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusu po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 l/h. Średni okres półtrwania ewerolimusu wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusu u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepach. Po podaniu jednej dawki ewerolimusu znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusu pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarnym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu dwóch tygodni. Wartości $C_{\max}$ są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. $T_{\max}$ występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i farmakokinetyka produktu leczniczego Afinitor były oceniane w badaniu z podaniem pojedynczej doustnej dawki ewerolimusu 34 pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby. W porównaniu z osobami zdrowymi odnotowano 1,6-krotny; 3,3-krotny oraz 3,6-krotny wzrost ekspozycji na lek (tzn. $AUC_{0-\inf}$) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Symulacje dotyczące farmakokinetyki po podaniu wielokrotnych dawek leku uzasadniają zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby na podstawie klasyfikacji w skali Child-Pugh. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimus. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimus u pacjentów po przebytych przeszczepie.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimus podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimus oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Cocksackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona przy dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; przy 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te ograniczały płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Efekty te obserwowano przy ekspozycjach mniejszych lub podobnych do klinicznych. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla embrionu i płodu przy ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło przy dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na embriony objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimus myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet przy najwyższych dawkach, będących odpowiednio 3,9 i 0,2 razy większe od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Stearynian magnezu
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamidu/aluminium/PCW zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 10, 30, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/538/004
EU/1/09/538/005
EU/1/09/538/006
EU/1/09/538/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03 sierpnia 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP, przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Trójramiennie randomizowane badanie z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do zastosowania wyłącznie ewerolimusu w porównaniu do zastosowania kapecytabiny u pacjentów z uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych po wystąpieniu wznowy lub progresji po podaniu letrozolu lub anastrozolu na podstawie protokołu zatwierdzonego przez CHMP.	Final CSR: 3Q 2017

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Afinitor 2,5 mg tabletki
Ewerolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Afinitor 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 2,5 mg tabletki
Ewerolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Afinitor 5 mg tabletki
Ewerolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 5 mg ewerolimusu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek
30 tabletek
60 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/538/007	10 tabletek
EU/1/09/538/001	30 tabletek
EU/1/09/538/002	60 tabletek
EU/1/09/538/003	90 tabletek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Afinitor 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 5 mg tabletki
Ewerolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 10 mg tabletki
Ewerolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 10 mg ewerolimusu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek
30 tabletek
60 tabletek
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/538/008	10 tabletek
EU/1/09/538/004	30 tabletek
EU/1/09/538/005	60 tabletek
EU/1/09/538/006	90 tabletek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Afinitor 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 10 mg tabletki
Ewerolimus

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Afinitor 2,5 mg tabletki

Afinitor 5 mg tabletki

Afinitor 10 mg tabletki

Ewerolimus

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Afinitor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Afinitor
3. Jak przyjmować lek Afinitor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Afinitor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Afinitor i w jakim celu się go stosuje

Afinitor to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną ewerolimus. Ewerolimus zmniejsza dopływ krwi do guza oraz spowalnia wzrost i rozprzestrzenianie się komórek rakowych.

Afinitor jest stosowany w leczeniu:

- zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie, u których inne leki (tzw. „niesteroidowe inhibitory aromatazy”) przestały utrzymywać chorobę pod kontrolą. Ten lek jest podawany razem z eksemestanem, lekiem zwanym steroidowym inhibitorem aromatazy, stosowanym w hormonalnym leczeniu przeciwnowotworowym.
- zaawansowanych nowotworów nazywanych nowotworami neuroendokrynnymi, które pochodzą z trzustki.
- zaawansowanego raka nerki (zaawansowany rak nerkowokomórkowy) w sytuacji, gdy inne leki (zwane terapią anty-VEGF) okazały się nieskuteczne.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Afinitor

Afinitor może być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów. Należy przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce. Gdy potrzebne są dodatkowe informacje o leku Afinitor i wyjaśnienie dlaczego właśnie ten lek został wybrany, należy skontaktować się z lekarzem.

Kiedy nie przyjmować leku Afinitor

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na ewerolimus, substancje podobne takie jak syrolimus lub temsyrolimus, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- W przypadku podejrzenia uczulenia należy zapytać lekarza o radę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Afinitor należy zwrócić się do lekarza:

- problemach z wątrobą lub chorobach, które mogły wpłynąć na stan wątroby. W takim przypadku lekarz może zmienić dawkę leku Afinitor.
- cukrzycy (za dużo cukru we krwi). Afinitor może zwiększać stężenie cukru we krwi i nasilać cukrzycę. Taki stan może wymagać podawania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjent odczuwa nadmierne pragnienie lub występuje częstsze oddawanie moczu.
- konieczności przyjęcia szczepionek w czasie leczenia lekiem Afinitor.
- wysokim stężeniu cholesterolu. Afinitor może zwiększać stężenie cholesterolu i (lub) innych tłuszczów obecnych we krwi.
- przebytej ostatnio poważnej operacji lub niezagojonych ranach, będących wynikiem operacji. Afinitor może utrudniać gojenie się ran.
- istniejącym zakażeniu. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Afinitor może być konieczne wyleczenie istniejącego zakażenia.
- przebytym wcześniej zapaleniu wątroby typu B, ponieważ może dojść do reaktywacji choroby podczas leczenia lekiem Afinitor (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Afinitor może również:

- osłabiać układ odpornościowy. Dlatego pacjent może podlegać ryzyku zakażenia podczas przyjmowania leku Afinitor.
- wpływać na czynność nerek. Dlatego podczas stosowania leku Afinitor lekarz będzie kontrolował czynność nerek.
- wywoływać duszności, kaszel i gorączkę.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią te objawy.

Dzieci i młodzież

Leku Afinitor nie podaje się dzieciom i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat).

W czasie leczenia pacjent będzie poddawany regularnym badaniom krwi, w celu kontrolowania liczby komórek krwi (białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi) i sprawdzenia, czy Afinitor nie ma negatywnego wpływu na komórki krwi. Badania krwi będą również wykonywane, aby kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny), czynność wątroby (aktywność transaminaz) oraz stężenie cukru i cholesterolu we krwi, ponieważ Afinitor może na nie wpływać.

Inne leki i Afinitor

Afinitor może wpływać na działanie innych leków. Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki równocześnie z lekiem Afinitor, lekarz może zmienić dawkę leku Afinitor lub innych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niżej wymienione leki przyjmowane z lekiem Afinitor mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych:

- ketokonazol, itraconazol, worykonazol lub flukonazol i inne leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- klarytromycyna, telitromycyna lub erytromycyna, antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- rytonawir, efawirenz lub newirapina stosowane w leczeniu HIV/AIDS.
- werapamil lub diltiazem stosowane w leczeniu chorób serca lub nadciśnienia.

Niżej wymienione leki mogą zmniejszać skuteczność leku Afinitor:

- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji i innych zaburzeń.
- fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital i inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w powstrzymywaniu różnego rodzaju drgawek.

Należy unikać przyjmowania tych leków w okresie leczenia lekiem Afinitor. Jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z powyższych leków, lekarz może zamienić ten lek na inny lub zmienić wielkość dawki leku Afinitor.

Afinitor z jedzeniem i piciem

Afinitor należy zażywać o tej samej porze każdego dnia, zawsze jednakowo z posiłkiem lub bez. Należy unikać jedzenia grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego w okresie leczenia lekiem Afinitor.

Ciąża i karmienie piersią

Afinitor może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub karmionemu piersią dziecku.

Nie zaleca się przyjmowania leku Afinitor w czasie ciąży. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży. Lekarz poinformuje pacjentkę czy może ona przyjmować lek Afinitor w czasie ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę w okresie leczenia lekiem Afinitor powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji. Jeżeli, pomimo tych środków, pacjentka podejrzewa, że mogła zajść w ciążę, należy skontaktować się z lekarzem **przed** zażyciem leku Afinitor.

Nie należy karmić piersią w okresie stosowania leku Afinitor. Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Płodność mężczyzn

Afinitor może wpływać na płodność mężczyzn. Należy powiedzieć lekarzowi o zamiarze zostania ojcem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

W przypadku odczuwania zmęczenia o niewyjaśnionej przyczynie (zmęczenie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym), należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Afinitor zawiera laktozę

Afinitor zawiera laktozę (cukier z mleka). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Afinitor

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to 10 mg, przyjmowana raz na dobę. Lekarz ustali, ile tabletek należy przyjmować.

W przypadku problemów z wątrobą lekarz może rozpocząć leczenie od niższej dawki leku Afinitor (2,5, 5 lub 7,5 mg dziennie).

W przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych w okresie stosowania leku Afinitor (patrz punkt 4), lekarz może zmniejszyć dawkę leku lub przerwać leczenie, na krótki czas lub na stałe.

Lek Afinitor należy przyjmować raz dziennie, o tej samej porze dnia, zawsze jednakowo z jedzeniem lub bez.

Tabletkę(i) Afinitor należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie wolno żuć ani rozgryzać.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Afinitor

- W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku Afinitor lub jeżeli inna osoba przypadkowo zażyje tabletki, należy natychmiast udać się do lekarza lub do szpitala. Konieczna może być pilna interwencja medyczna.
- Należy pokazać lekarzowi kartonowe opakowanie leku i niniejszą ulotkę, aby można było stwierdzić, który lek został przedawkowany.

Pominięcie zastosowania leku Afinitor

W przypadku pominięcia dawki leku, należy przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Afinitor

Nie należy przerywać przyjmowania leku Afinitor bez polecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poważnych działań niepożądanych:

- **Problemy z płucami lub oddychaniem** (bardzo często): nowe lub nasilające się objawy, takie jak kaszel, ból w klatce piersiowej, duszność o nagłym początku lub odkrztuszanie krwi. To mogą być objawy stanu chorobowego określanego mianem zatorowości płucnej, która pojawia się, kiedy jedna lub więcej tętnic w płucach ulega zablokowaniu.
- **Zakażenia** (bardzo często), w tym zakażenia w obrębie klatki piersiowej, poważne zakażenia takie jak zatrucia krwi i zakażenia występujące zazwyczaj jedynie u pacjentów po przeszczepie narządów, takie jak zakażenia grzybicze z gorączką, dreszczami lub innymi objawami zakażenia.
- **Zaburzenia nerek:** zmiana częstości lub brak oddawania moczu mogą być objawem niewydolności nerek i były obserwowane u niektórych pacjentów przyjmujących lek Afinitor.
- **Obrzęk:** głównie twarzy i gardła, powodujący trudności w oddychaniu (objawy reakcji alergicznej).

Mogą one wymagać natychmiastowego leczenia.

Do innych działań niepożądanych leku Afinitor należą:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- **Owzrodenie jamy ustnej**, ból, uczucie dyskomfortu lub otwarte rany w jamie ustnej. **Należy poinformować lekarza** o pojawieniu się któregośkolwiek z tych objawów, ponieważ mogą one wymagać leczenia płynem do płukania jamy ustnej lub żelem. Niektóre płyny do płukania jamy ustnej i żełe mogą zaostrzać stan wrzodów i dlatego przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek preparatu należy skonsultować się z lekarzem.
- Obrzęk ramion, dłoni, stóp, kostek lub innych części ciała (znaki obrzęku)
- Nudności, wymioty, biegunka, utrata apetytu, zaburzenia odczuwania smaku
- Poczucie osłabienia lub zmęczenia
- Wysypka, suchość skóry, swędzenie, przebarwienia paznokci
- Krwawienie z nosa
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zmniejszenie liczby pewnych komórek we krwi, umożliwiających krzepnięcie krwi
- Wysokie stężenie cukru we krwi
- Wysokie stężenie cholesterolu we krwi (hipercholesterolemia), wysokie stężenie pewnego rodzaju tłuszczu zawartego we krwi, nazywanego trójglicerydami (hipertrójglicerydemia)
- Gorączka
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból głowy

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Wysypka i ból wewnętrznych części dłoni i spodnich części stóp (zespół ręka-stopą), złuszczenie się skóry, łamliwość paznokci, zaczerwienienie skóry (rumień), pryszczki, trądzik, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu
- Cukrzyca
- Niskie stężenie fosforanów, potasu i (lub) wapnia we krwi
- Wysokie stężenie pewnego rodzaju tłuszczu zawartego we krwi, nazywanego lipidami (hiperlipidemia)
- Zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi, co może zwiększać ryzyko zakażenia
- Zwiększenie ilości pewnych enzymów wątrobowych
- Suchość jamy ustnej, zgaga lub niestrawność (dyspepsja), trudności z przełykaniem, ból w klatce piersiowej, ból w jamie ustnej, ból brzucha
- Problemy ze snem (bezsenność)
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie), krwawienie (krwotok)
- Niewydolność nerek, występowanie białka w moczu
- Odwodnienie
- Zaróżowienie lub zaczerwienienie oczu (zapalenie spojówek)
- Wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie, zaczerwienienie i obrzęk
- Zatorowość płucna
- Kaszel z odkrztuszaniem krwi
- Ból stawów

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Rodzaj anemii nazywanej wybiórczą aplazją czerwonych krwinek
- Utrata smaku
- Objawy niewydolności serca takie jak duszność, trudności z oddychaniem w pozycji leżącej, obrzęk stóp lub nóg
- Zatkanie lub niedrożność naczynia krwionośnego (żyły) kończyny dolnej (zakrzepica żył głębokich). Objawy mogą obejmować obrzęk i (lub) ból w nogach, zazwyczaj w łydece, zaczerwienienie lub ocieplenie skóry w obszarze dotkniętym chorobą
- Duszność lub przyspieszony oddech (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- Problemy z gojeniem się ran
- Uderzenia gorąca

Reaktywację zapalenia wątroby typu B obserwowano u niektórych pacjentów przyjmujących lek Afinitor. Należy powiedzieć lekarzowi jeśli w trakcie leczenia lekiem Afinitor wystąpią objawy zapalenia wątroby typu B. Do pierwszych objawów mogą należeć gorączka, wysypka skórna, ból i zapalenie stawów. Do pozostałych objawów mogą należeć zmęczenie, utrata apetytu, nudności, żółtaczka (zażółcenie skóry) i ból w górnej prawej części brzucha. Objawami zapalenia wątroby mogą być również jasne stolce lub ciemny moczu.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Afinitor

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
- Nie stosować tego leku, jeśli widoczne są oznaki uszkodzenia lub prób otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Afinitor

- Substancją czynną leku jest ewerolimus.
- Każda tabletki leku Afinitor 2,5 mg zawiera 2,5 mg ewerolimusu.
- Każda tabletki leku Afinitor 5 mg zawiera 5 mg ewerolimusu.
- Każda tabletki leku Afinitor 10 mg zawiera 10 mg ewerolimusu.
- Pozostałe składniki to butylowany hydroksytoluen (E321), stearynian magnezu, laktoza jednowodna, hypromeloza, krospowidon typu A i laktoza bezwodna.

Jak wygląda lek Afinitor i co zawiera opakowanie

Afinitor 2,5 mg to białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki, z wytłoczonym napisem “LCL” na jednej stronie i “NVR” na drugiej.

Afinitor 5 mg to białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki, z wytłoczoną cyfrą “5” na jednej stronie i nadrukiem “NVR” na drugiej.

Afinitor 10 mg to białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki, z wytłoczonym napisem “UHE” na jednej stronie i “NVR” na drugiej.

Afinitor 2,5 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek. Afinitor 5 mg i Afinitor 10 mg są dostępne w opakowaniach zawierających 10, 30, 60 lub 90 tabletek. Nie wszystkie rodzaje opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>