

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 2,5 mg tabletki
Afinitor 5 mg tabletki
Afinitor 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Afinitor 2,5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 2,5 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 74 mg laktozy.

Afinitor 5 mg tabletki

Każda tabletka zawiera 5 mg ewerolimusu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 149 mg laktozy.

Afinitor 10 mg tabletki

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.

Afinitor 2,5 mg tabletki

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 10,1 mm i szerokości około 4,1 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem “LCL” na jednej stronie i “NVR” na drugiej.

Afinitor 5 mg tabletki

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 12,1 mm i szerokości około 4,9 mm, ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą “5” na jednej stronie i nadrukiem “NVR” na drugiej.

Afinitor 10 mg tabletki

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 15,1 mm i szerokości około 6,0 mm, 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.

Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Rak nerkowokomórkowy

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-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 ewerolimusy wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania 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 zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Afinitor. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę.

W Tabeli 1 zestawiono zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku różnych działań niepożądanych (patrz także punkt 4.4).

Tabela 1 Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Afinitor

Działanie niepożądane	Nasilenie¹	Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Afinitor
Nieinfekcyjne zapalenie płuc	2. stopień	Rozważyć przerwanie leczenia, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg. Zakończyć leczenie, jeśli poprawa nie nastąpi w ciągu 4 tygodni.
	3. stopień	Przerwać leczenie do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zapalenie jamy ustnej	2. stopień	Okresowo przerwać podawanie leku aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w tej samej dawce. W przypadku nawrotu zapalenia jamy ustnej 2. stopnia przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	3. stopień	Okresowo przerwać podawanie produktu leczniczego, aż do złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Inne niehematologiczne objawy toksyczności (z wyjątkiem zaburzeń metabolicznych)	2. stopień	Jeśli objawy toksyczności są tolerowane, nie ma konieczności dostosowania dawki. Jeśli objawy toksyczności nie są tolerowane, należy okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w tej samej dawce. Jeśli objawy toksyczności 2. stopnia wystąpią ponownie, należy przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Wznović leczenie w dawce 5 mg
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia. Rozważyć wznowienie leczenia w dawce 5 mg. Jeśli toksyczność 3. stopnia wystąpi ponownie, należy rozważyć zakończenie leczenia.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Zaburzenia metaboliczne (np. hiperglikemia, dyslipidemia)	2. stopień	Brak konieczności dostosowania dawki.
	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
Trombocytopenia	2. stopień (<75, ≥50x10 ⁹ /l)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤1 stopnia (≥75x10 ⁹ /l). Wznović leczenie w tej samej dawce.
	3. i 4. stopień (<50x10 ⁹ /l)	Okresowo przerwać leczenie, aż do złagodzenia objawów do ≤1 stopnia (≥75x10 ⁹ /l). Wznović leczenie w dawce 5 mg.

Neutropenia	2. stopień ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Brak konieczności dostosowania dawki.
	3. stopień ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1 \times 10^9/l$). Wznović leczenie w tej samej dawce.
	4. stopień ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1 \times 10^9/l$). Wznović leczenie w dawce 5 mg.
Gorączka neutropeniczna	3. stopień	Okresowo przerwać leczenie, aż do czasu złagodzenia objawów do ≤ 2 stopnia ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) i ustąpienia gorączki. Wznović leczenie w dawce 5 mg.
	4. stopień	Zakończyć leczenie.
¹ Stopniowanie nasilenia objawów według National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 3.0		

Szczególne grupy pacjentów

Osoby 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 (patrz także punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Afinitor u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

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 ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) były często zgłaszane u 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. W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, takie jak pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP) (patrz punkt „Zakażenia” poniżej). 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 (2. stopnia) lub ciężkim nasileniu (3. stopnia) wskazane może być podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

U pacjentów, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę PJP/PCP.

Zakażenia

Ewerolimus 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, kandydoza lub PJP/PCP i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie posocznicy, 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.

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki PJP/PCP, z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Występowanie PJP/PCP może być związane z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Należy rozważyć profilaktykę PJP, PCP u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych.

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).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez zaburzeń) (patrz punkt 4.5).

Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej, w tym owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor (patrz punkt 4.8). Zapalenie jamy ustnej występuje głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wyniki badania z jedną grupą terapeutyczną z udziałem pacjentek po menopauzie z rakiem piersi leczonych produktem leczniczym Afinitor w skojarzeniu z eksemestanem sugerowały, że stosowanie bezalkoholowego doustnego roztworu kortykosteroidu podawanego jako płyn do płukania jamy ustnej w pierwszych 8 tygodniach leczenia może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej (patrz punkt 5.1). Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej może zatem obejmować profilaktyczne i (lub) terapeutyczne stosowanie terapii miejscowych, takich jak bezalkoholowy doustny roztwór kortykosteroidu w postaci płynu do płukania jamy ustnej. Należy jednak unikać stosowania produktów zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Zaleca się monitorowanie pod kątem zakażenia grzybiczego i jego leczenia, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze na bazie steroidów. 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

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 we krwi

Obserwowano przypadki hiperglikemii (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. Częstsze kontrolowanie zaleca się, kiedy produkt leczniczy Afinitor jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor.

Stężenie lipidów we krwi

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicerydemią). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie.

Parametry hematologiczne

Zgłaszano zmniejszenie stężenia 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.

Hormonalnie czynne rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędowego 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 hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

Czynniki prognostyczne w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc

U pacjentów z hormonalnie nieczynnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego lub płuc i dobrymi wyjściowymi czynnikami prognostycznymi, np. guzem pierwotnym umiejscowionym w jelicie krętym i prawidłowymi wartościami chromograniny A lub bez zajęcia kości, należy dokonać indywidualnej oceny korzyści względem ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Afinitor. Odnotowano ograniczone dowody korzyści w zakresie PFS w podgrupie chorych na nowotwory neuroendokrynnie wywodzące się z jelita krętego (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Należy rozważyć modyfikację dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4/PgP 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).

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności klinicznej potwierdzających zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania w przypadku działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

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

Powikłania radioterapii

Po zastosowaniu ewerolimus w trakcie lub krótko po zakończeniu radioterapii zgłaszano poważne i ciężkie reakcje popromienne (takie jak popromienne zapalenie przełyku, popromienne zapalenie płuc i popromienne uszkodzenia skóry), w tym przypadki śmiertelne. Dlatego u pacjentów stosujących ewerolimus należy zachować ostrożność w przypadku nasilenia toksyczności w ścisłym związku czasowym z radioterapią.

Ponadto, u pacjentów leczonych ewerolimusem, którzy byli w przeszłości poddawani radioterapii, zgłaszano zespół popromienny (RRS, ang. radiation recall syndrome). W przypadku wystąpienia RRS należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia ewerolimusem.

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 ewerolimus. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 2 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 2 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 2,5 mg na dobę. 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 (patrz punkty 4.2 i 4.4). W przypadku odstawienia umiarkowanego inhibitora CYP3A4 należy wziąć pod uwagę okres wypłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 2 do 3 dni (przeciętny czas eliminacji większości najczęściej stosowanych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Afinitor do wielkości stosowanej przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego.
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)	
Kannabidiol (inhibitor PgP)	AUC ↑2,5-krotnie C _{max} ↑2,5-krotnie	
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem		
Amprenawir, fosamprenawir		

Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.
Silne i umiarkowane 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 lub mniej, 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 należy wziąć pod uwagę okres wyłukiwania leku z organizmu, trwający co najmniej 3 do 5 dni (uzasadniony czas odwrócenia indukcji enzymów) przed przywróceniem dawki produktu leczniczego Afinitor do wielkości sprzed skojarzonego leczenia.
Deksametazon	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Dziurawiec (<i>Hypericum Perforatum</i>)	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 działań niepożądanych związanych z podawaniem eksemestanu. Jest mało prawdopodobne, by zwiększenie stężeń eksemestanu miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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.

Powikłania radioterapii

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano nasilenie toksyczności radioterapii (patrz punkty 4.4 i 4.8).

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). W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem.

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 ewerolimus 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 podczas leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Afinitor wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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 jest oparty o dane zgromadzone od 2 879 pacjentów biorących udział w jedenastu badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor, w skład których wchodziło pięć randomizowanych, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowanych placebo badań III fazy oraz sześć otwartych badań I fazy i II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i cukrzyca. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0 i 4.03.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych w łącznej populacji ocenianej pod względem bezpieczeństwa. 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (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 3 Działanie niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia ^{a, *}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	Pancytopenia
Rzadko	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hypercholesterolemia
Często	Hipertroficznosc, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsennosc
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy
Niezbyt często	Brak smaku
Zaburzenia oka	
Często	Obrzek powiek
Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Krwotok ^b , nadciśnienie, obrzek limfatyczny ^e
Niezbyt często	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zapalenie płuc ^c , krwawienie z nosa, kaszel
Często	Duszność
Niezbyt często	Krwotok, zatorowość płucna
Rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, mdłości
Często	Wymioty, suchosc jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, trudności w połknięciu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd
Często	Suchosc skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręk-stop, złuszczenie skóry, zmiany skórne
Rzadko	Obrzek naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Białkomocz*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek*
Niezbyt często	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek*

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Nieregularne miesiączkowanie ^e
Niezbyt często	Brak miesiączki ^{e*}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy
Często	Gorączka
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego, utrudnione gojenie się ran
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucie i powikłania po zabiegach	
Częstość nieznana ^f	Zespół przypominający radioterapię, nasilenie reakcji popromiennej
* a b c d e f g	Patrz także podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych” W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, w tym (często) zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego; (niezbyt często) zapalenie oskrzeli, półpasiec, posocznica, ropnie i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza, PJP/PCP i zapalenie wątroby typu B (patrz także punkt 4.4)] oraz (rzadko) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego W tym inne krwawienia z różnych miejsc niewymienione osobno W tym (bardzo często) zapalenie płuc, (często) śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka Częstość w oparciu o liczbę kobiet w wieku od 10 do 55 lat w danych zbiorczych Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu Działanie niepożądane określone na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość określono na podstawie puli danych dotyczących bezpieczeństwa badań onkologicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, 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).

W badaniach klinicznych i na podstawie zgłoszeń spontanicznych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z przypadkami braku miesiączki (wtórnego braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami PJP/PCP, z których część zakończyła się zgonem pacjenta (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, wraz z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów ACE i bez (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

W łączonej populacji, ocenianej pod względem bezpieczeństwa, 37% pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor było w wieku ≥ 65 lat. Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat (20% vs. 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (w tym choroba śródmiąższowa płuc), zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia i duszność.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EG02

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 ślełą 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 wznova 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.

Pierwszorzędownym 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).

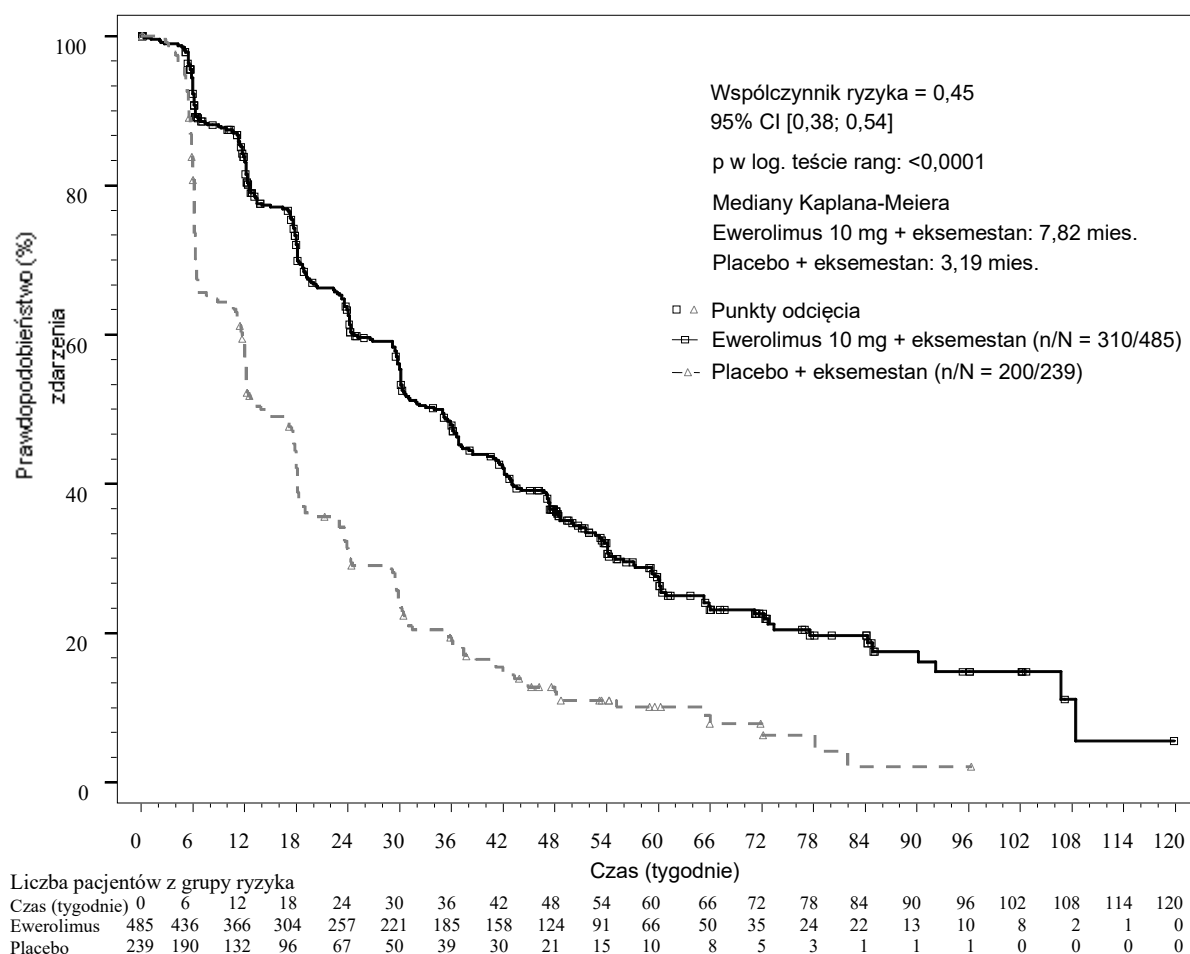
Łącznie 724 pacjentki zostały zrandomizowane w stosunku 2:1 do grupy leczenia skojarzonego przyjmującej ewerolimus (10 mg/dobę) + eksemestan (25 mg/dobę) (n=485) lub do grupy przyjmującej placebo + eksemestan (25 mg/dobę) (n=239). W momencie przeprowadzania ostatecznej analizy OS, mediana czasu trwania leczenia ewerolimusem wyniosła 24,0 tygodnie (zakres 1,0–199,1 tygodni). Mediana czasu trwania leczenia eksemestanem była dłuższa w grupie przyjmującej ewerolimus + eksemestan i wyniosła 29,5 tygodni (1,0-199,1) w porównaniu do 14,1 tygodni (1,0-156,0) w grupie przyjmującej placebo + eksemestan.

W odniesieniu do pierwszorzędownych punktów końcowych wyniki dotyczące skuteczności otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 4 i Rycina 1). W chwili progresji pacjentki z grupy otrzymującej placebo + eksemestan nie przechodziły do grupy przyjmującej ewerolimus.

Tabela 4 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
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) (95% CI)				
Mediana całkowitego przeżycia	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
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 Cochran-Mantela-Haenszela z użyciem stratyfikowanej wersji testu permutacji Cochran-Armitage'a.				

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 przerzów 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 (HR) 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.

BOLERO-6 (badanie CRAD001Y2201), trójramienne, randomizowane, otwarte badanie II fazy, oceniające ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu z monoterapią ewerolimusem i w porównaniu z kapecytabiną w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub rozsiały rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji HER2/neu, po wystąpieniu wznowy lub progresji w trakcie wcześniejszego leczenia letrozolem lub anastrozolem.

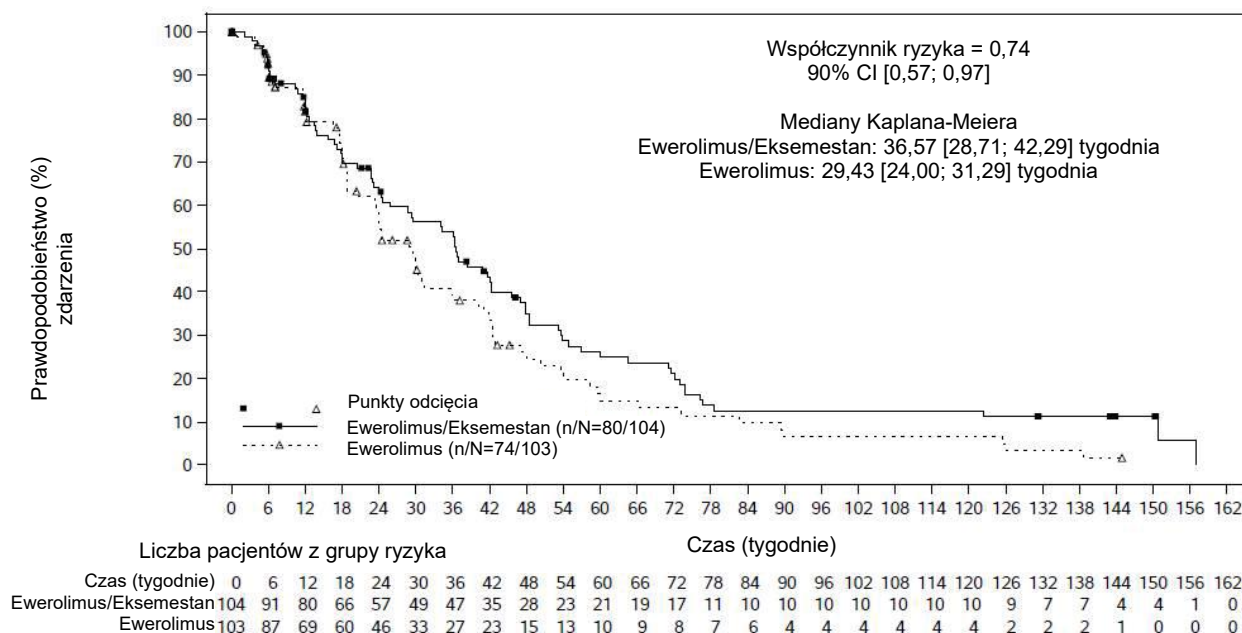
Głównym celem badania było oszacowanie HR dla PFS po zastosowaniu leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem w porównaniu z samym ewerolimusem. Najważniejszym drugorzędowym celem badania było oszacowanie HR dla PFS po zastosowaniu leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem w porównaniu z kapecytabiną.

Inne drugorzędowe cele badania obejmowały ocenę OS, odsetka obiektywnych odpowiedzi, odsetka korzyści klinicznej, bezpieczeństwa stosowania, czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG, czasu do pogorszenia jakości życia oraz satysfakcji z leczenia (TSQM). Nie planowano przeprowadzenia formalnych porównań statystycznych.

Łącznie 309 pacjentek zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone ewerolimusem (w dawce 10 mg na dobę) z eksemestanem (w dawce 25 mg na dobę) (n=104), samym ewerolimusem (10 mg na dobę) (n=103) lub kapecytabiną (w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po których następował jeden tydzień przerwy, w cyklach trwających 3 tygodnie) (n=102). W chwili zakończenia zbierania danych mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,5 tygodnia (zakres: 2,0-165,7) w grupie otrzymującej ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem, 20 tygodni (1,3-145,0) w grupie otrzymującej ewerolimus i 26,7 tygodnia (1,4-177,1) w grupie otrzymującej kapecytabinę.

Wyniki ostatecznej analizy PFS przy 154 zdarzeniach PFS obserwowanych w oparciu o lokalną ocenę badacza wykazała szacunkową wartość HR = 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) na korzyść grupy otrzymującej leczenie skojarzone ewerolimusem z eksemestanem w porównaniu z grupą otrzymującą ewerolimus. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 8,4 miesiąca (90% CI: 6,6; 9,7) i 6,8 miesiąca (90% CI: 5,5; 7,2).

Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu BOLERO-6 (ocena wyniku badania radiologicznego przeprowadzona przez badacza)



Różnice liczbowe obserwowano w odniesieniu do najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego PFS na korzyść kapecytabiny w porównaniu z grupą leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem. Po uwzględnieniu łącznie 148 zdarzeń PFS szacunkowa wartość HR wyniosła 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66).

Wyniki dotyczące drugorzędowego punktu końcowego OS nie były spójne z pierwszorzędnym punktem końcowym PFS i obserwowano tendencję na korzyść grupy otrzymującej sam ewerolimus. Szacunkowa wartość HR wyniosła 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70) dla porównania OS w grupie otrzymującej sam ewerolimus z grupą leczenia skojarzonego ewerolimusem z eksemestanem. Szacunkowa wartość HR dla porównania OS w grupie otrzymującej leczenie skojarzone ewerolimus z eksemestanem z grupą otrzymującą kapecytabinę wyniosła 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET)

RADIANT-3 (badanie CRAD001C2324), wielośrodkowe, 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 5 i Rycina 3).

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.

Pierwszorzędnym 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).

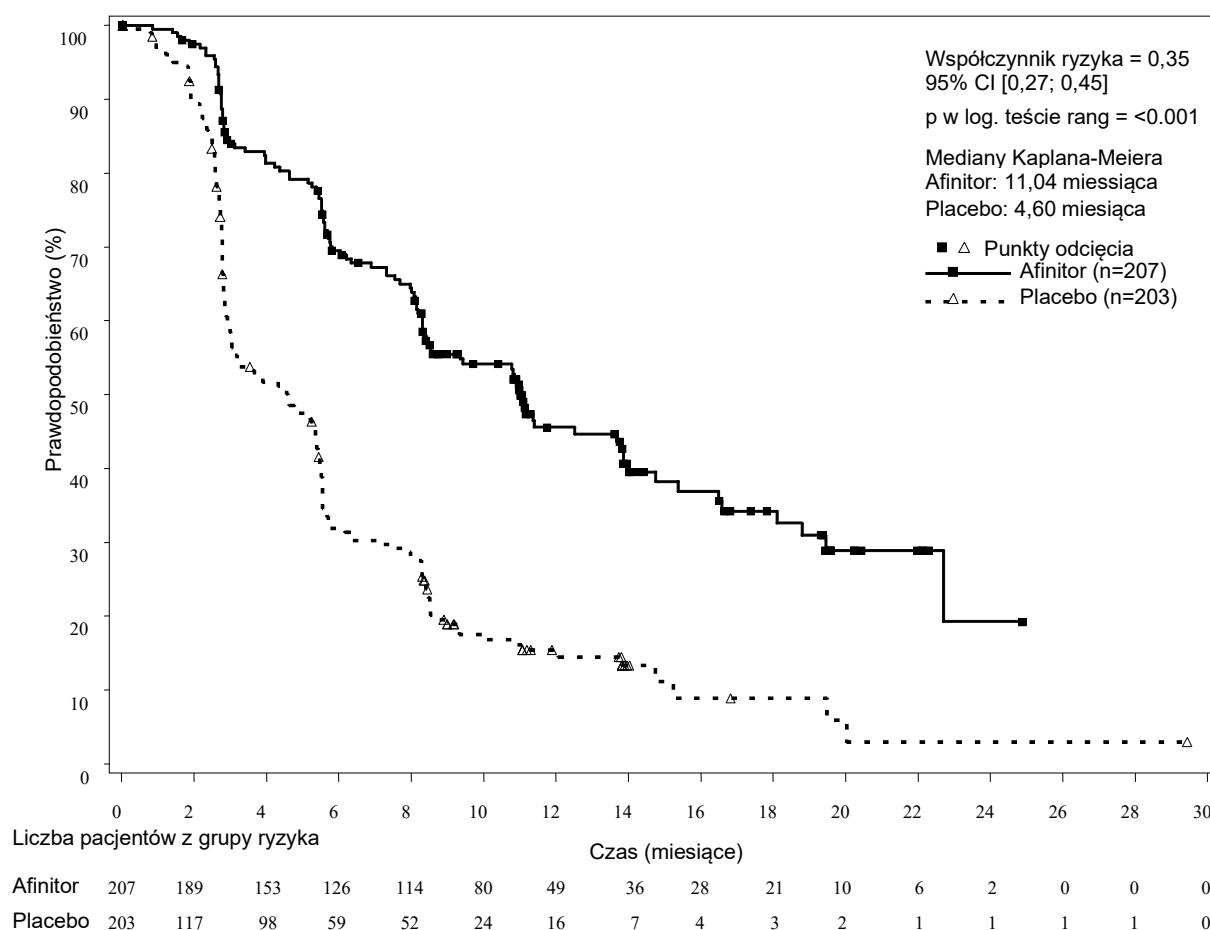
Łącznie 410 pacjentów zostało randomizowanych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Afinitor ($n=207$) lub placebo ($n=203$). Dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów były dobrze zrównoważone (mediana wieku 58 lat, 55% mężczyzn, 78,5% pacjentów rasy białej). Pięćdziesiąt osiem procent pacjentów w obu ramionach badania otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe. Mediana czasu trwania zaślepiętego leczenia w badaniu wyniosła 37,8 tygodni (zakres 1,1-129,9 tygodni) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz 16,1 tygodni (zakres 0,4-147,0 tygodni) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Po wystąpieniu progresji choroby lub po rozkodowaniu badania, 172 z 203 pacjentów (84,7%) pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo przeszło do grupy otrzymującej otwarte leczenie produktem leczniczym Afinitor. Mediana czasu trwania leczenia otwartego wyniosła 47,7 tygodni u wszystkich pacjentów; 67,1 tygodni u 53 pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej ewerolimus, którzy przeszli na otwarte leczenie ewerolimusem oraz 44,1 tygodni u 172 pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo, którzy przeszli do grupy otwartego leczenia ewerolimusem.

Tabela 5 Badanie RADIANT-3 - Wyniki w zakresie skuteczności

Populacja	Afinitor n=207	Placebo n=203	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)				
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Niezależna ocena radiologiczna	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Mediana całkowitego przeżycia (miesiące) (95% CI)				
Mediana całkowitego przeżycia	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Rycina 3 Badanie RADIANT-3 - Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji (ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza)



Zaawansowane nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc

RADIANT-4 (badanie CRAD001T2302), wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor plus najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w porównaniu do zastosowania placebo plus BSC zostało przeprowadzone z udziałem chorych na zaawansowane, wysoko zróżnicowane (stopnia 1 lub stopnia 2), hormonalnie nieczynne nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc, bez wcześniejszego, ani obecnego występowania aktywnych objawów związanych z zespołem rakowiaka.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane za pomocą Kryteriów Odpowiedzi na Leczenie w przypadku Guzów Litych (RECIST), na podstawie niezależnej oceny radiologicznej. Analiza wspomagająca PFS opierała się na ocenie dokonywanej lokalnie przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: przeżycie całkowite (OS), całkowity wskaźnik odpowiedzi, stopień kontroli choroby, bezpieczeństwo stosowania, zmianę w jakości życia (FACT-G) oraz czas do pogorszenia stanu sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO PS).

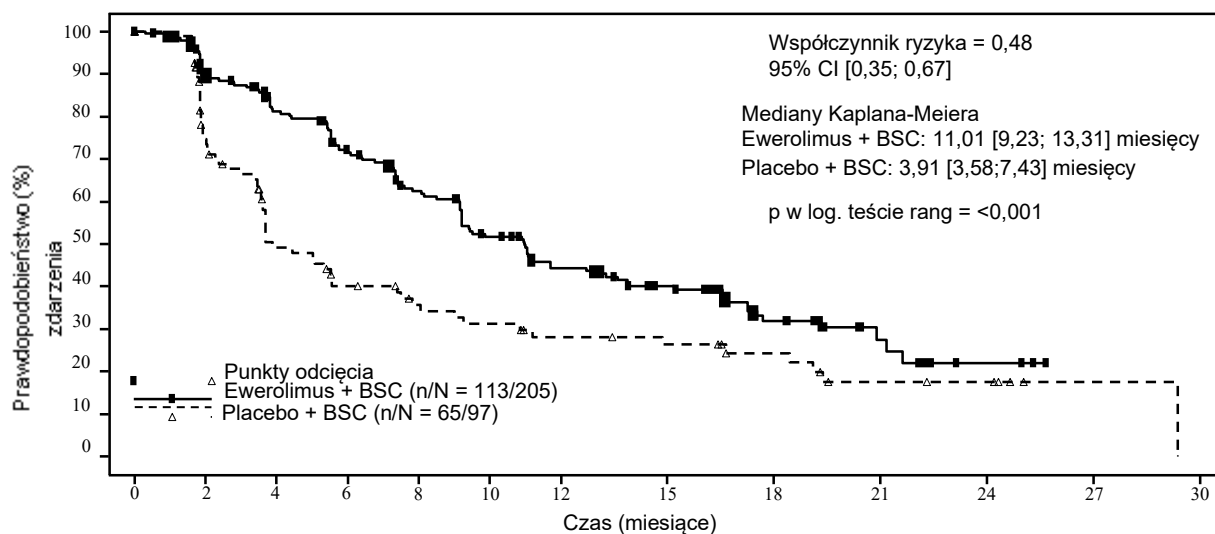
Łącznie 302 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ewerolimus (10 mg na dobę) (n=205) lub placebo (n=97). Dane demograficzne i dane dotyczące choroby były na ogół zrównoważone (mediana wieku wynosiła 63 lata [zakres 22 do 86], 76% stanowiły osoby rasy białej, stosowanie analogu somatostatyny [SSA] w wywiadzie). Mediana czasu trwania zaślepionego leczenia w badaniu wyniosła 40,4 tygodni dla pacjentów otrzymujących Afinitor oraz 19,6 tygodni dla pacjentów otrzymujących placebo. Sześciu pacjentów z grupy placebo przeszło do grupy otwartego leczenia ewerolimusem po pierwotnej analizie PFS.

Wyniki dotyczące skuteczności w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego PFS (niezależna ocena radiologiczna) otrzymano po przeprowadzeniu ostatecznej analizy PFS (patrz Tabela 6 i Rycina 4). Wyniki skuteczności dla PFS (ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza) uzyskano z końcowej analizy OS (patrz Tabela 6).

Tabela 6 RADIANT-4 – Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji

Populacja	Afinitor n=205	Placebo n=97	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p ^a
Mediana przeżycia wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)				
Niezależna ocena radiologiczna	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001
^a Jednostronna wartość p ze stratyfikowanego logarytmicznego testu rang				

Rycina 4 RADIANT-4 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego do progresji (niezależna ocena radiologiczna)

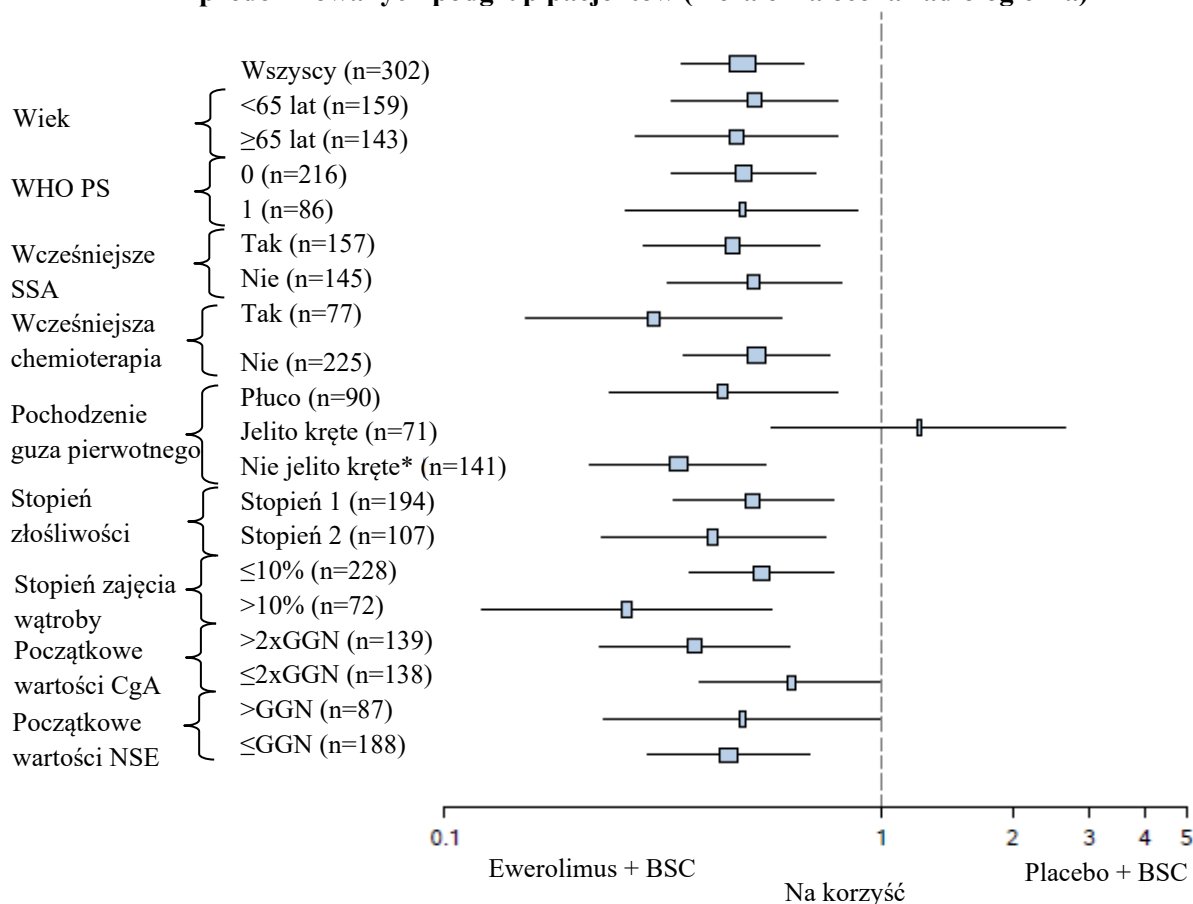


Liczba pacjentów z grupy ryzyka

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

W analizach wspomagających obserwowano pozytywny wpływ leczenia we wszystkich podgrupach z wyjątkiem podgrupy pacjentów z guzem pierwotnym pochodzącym z jelita krętego (jelito kręte: HR=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; inne miejsca poza jelitem krętym: HR=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; Płuco: HR=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79]) (patrz Rycina 5).

Rycina 5 RADIANT-4 – Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby z uwzględnieniem predefiniowanych podgrup pacjentów (niezależna ocena radiologiczna)



*Nie jelito kręte: żołądek, okrężnica, odbytnica, wyrostek robaczkowy, kątka, dwunastnica, jelito czcze, nowotwór nieznanego pochodzenia lub pochodzący z innych części układu pokarmowego

GGN: Górna granica normy

CgA: Chromogranina A

NSE: Neuronospecyficzna enolaza

Współczynnik ryzyka (95% CI) ze stratyfikowanego modelu Coxa.

Ostateczna analiza przeżycia całkowitego (OS) nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między tymi pacjentami, którzy otrzymywali produkt leczniczy Afinitor, a otrzymującymi placebo podczas zasłепionej części leczenia w badaniu (HR=0,90 [95% CI: 0,66 do 1,22]).

Nie obserwowano różnic pomiędzy dwiema grupami w zakresie czasu do definitywnego pogorszenia stanu sprawności wg WHO (HR=1,02; [95% CI: 0,65, 1,61]) i czasu do definitywnego pogorszenia jakości życia (całkowitego wyniku FACT-G HR=0,74; [95% CI: 0,50, 1,10]).

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

RECORD-1 (badanie CRAD001C2240), wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnie ślepą 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.

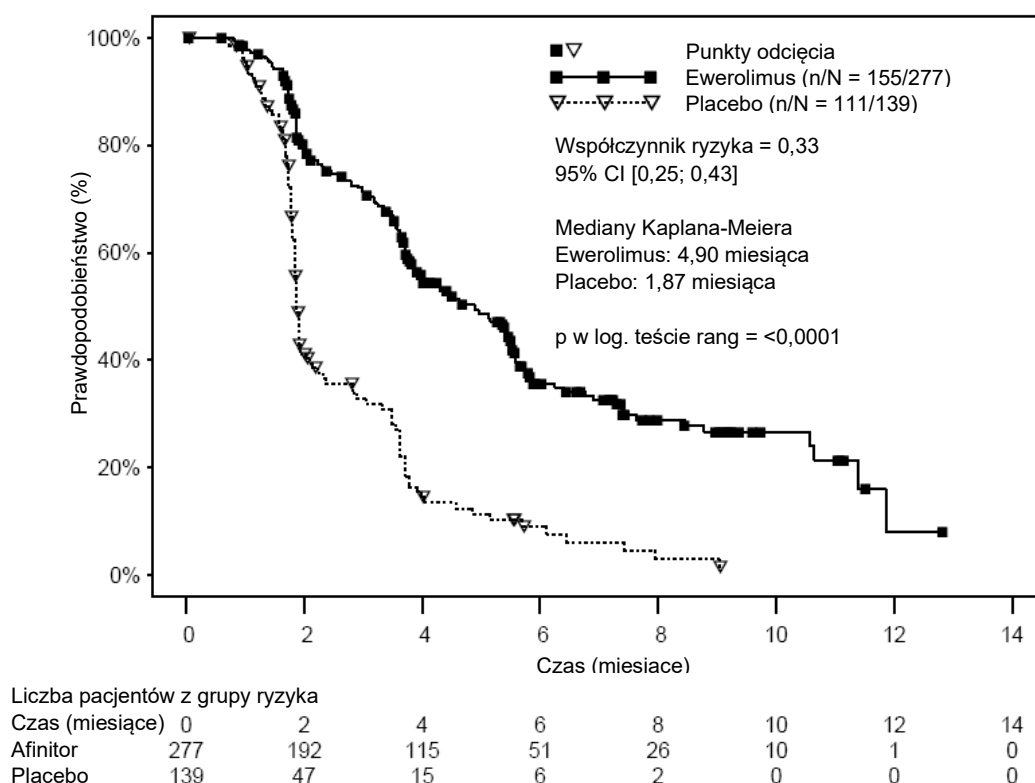
Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]). Mediana czasu trwania leczenia zaślepionego 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 7 i Rycina 6).

Tabela 7 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 6 RECORD-1 – Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności bez postępu choroby (niezależna ocena centralna)



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.

Inne badania

Zapalenie jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor (patrz punkt 4.4 i 4.8). W badaniu z jedną grupą terapeutyczną przeprowadzonym po wprowadzeniu leku do obrotu z udziałem kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ($n=92$) stosowano miejscowe leczenie bezalkoholowym doustnym roztworem deksametazonu o stężeniu 0,5 mg/5 ml w postaci płynu do płukania jamy ustnej (4 razy na dobę przez pierwsze 8 tygodni), od chwili rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Afinitor (w dawce 10 mg/dobę) w skojarzeniu z eksemestanem (w dawce 25 mg/dobę), aby zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia ≥ 2 . po 8 tygodniach wyniosła 2,4% ($n=2/85$ pacjentek, u których możliwe było dokonanie oceny), co było wartością mniejszą niż odsetek zgłaszany w przeszłości. Częstość występowania zapalenia jamy ustnej stopnia 1. wyniosła 18,8% ($n=16/85$) i nie zgłaszano żadnych przypadków zapalenia jamy ustnej o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla ewerolimusu we wskazaniach onkologicznych i w stwardnieniu guzowatym (TSC, ang. *tuberous sclerosis complex*), z wyjątkiem nieznacznie zwiększonej częstości występowania kandydozy jamy ustnej, którą zgłaszano u 2,2% ($n=2/92$) pacjentek.

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, nowotworami neuroendokrynnymi klatki piersiowej 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 ewerolimus w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężeń, 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 ewerolimusem 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 po podaniu doustnym (CL/F) ewerolimusu w dawce 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 osiągnano w ciągu 2 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 ewerolimusu były oceniane w dwóch badaniach z podaniem pojedynczej doustnej dawki produktu leczniczego Afinitor w postaci tabletek 8 i 34 pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby i porównane z działaniem leku u osób z prawidłową czynnością wątroby.

W pierwszym badaniu średnia AUC ewerolimusu podanego 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) wzrosła dwukrotnie w porównaniu z 8 pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.

W drugim badaniu z udziałem 34 pacjentów z innym zaburzeniem czynności 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.

Na podstawie wyników osiągniętych z dwóch badań, 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 ewerolimusu. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimusu 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 ewerolimusu 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 CL/F jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimusu oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świni, 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 świnek 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.

Badania rozrodczości u zwierząt nie wykazały wpływu na płodność samic. Jednak doustne dawki ewerolimusu podane samicom szczurów wynoszące $\geq 0,1$ mg/kg (około 4% AUC_{0-24h} u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 10 mg) skutkowały zwiększeniem ilości poronień.

Ewerolimus 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 ewerolimusu 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

Butylohydroksytoluen
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.

Afinitor 2,5 mg tabletki

Opakowania zawierające 30 lub 90 tabletek.

Afinitor 5 mg tabletki

Opakowania zawierające 10, 30 lub 90 tabletek.

Afinitor 10 mg tabletki

Opakowania zawierające 10, 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Afinitor 2,5 mg tabletki

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg tabletki

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg tabletki

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 kwietnia 2019

**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**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

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

Każda tabletka 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 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ 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

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Afinitor 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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

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
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Afinitor 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

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

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
90 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Afinitor 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 10 mg tabletki
everolimus

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.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- 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 u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

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 dorosłych pacjentów z:

- zaawansowanym rakiem 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.
- zaawansowanymi nowotworami nazywanymi nowotworami neuroendokrynnymi, które pochodzą z żołądka, jelit, płuca lub trzustki. Ten lek jest podawany, jeśli guzy są nieoperacyjne i nie wydzielają nadmiernych ilości specyficznych hormonów lub innych powiązanych z nimi naturalnych substancji.
- zaawansowanym rakiem 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 (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku podejrzenia uczulenia należy zapytać lekarza o radę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Afinitor należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub choroby, które mogły wpłynąć na stan wątroby. W takim przypadku lekarz może zmienić dawkę leku Afinitor.
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca (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.
- jeśli u pacjenta występuje konieczność przyjęcia szczepionek w czasie leczenia lekiem Afinitor.
- jeśli u pacjenta występuje wysokie stężenie cholesterolu. Afinitor może zwiększać stężenie cholesterolu i (lub) innych tłuszczów obecnych we krwi.
- jeśli pacjent przebył ostatnio poważną operację lub ma niezagojone rany, będące wynikiem operacji. Afinitor może utrudniać gojenie się ran.
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Afinitor może być konieczne wyleczenie istniejącego zakażenia.
- jeśli pacjent przebył wcześniej zapalenie wątroby typu B, ponieważ może dojść do reaktywacji choroby podczas leczenia lekiem Afinitor (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- jeśli pacjent otrzymał lub ma otrzymać radioterapię.

Afinitor może również:

- osłabiać układ odpornościowy. Dlatego pacjent może podlegać ryzyku zakażenia podczas przyjmowania leku Afinitor. Jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub inne objawy zakażenia, należy skonsultować się z lekarzem. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą mieć śmiertelne skutki.
- wpływać na czynność nerek. Dlatego podczas stosowania leku Afinitor lekarz będzie kontrolował czynność nerek.
- wywoływać duszności, kaszel i gorączkę.
- powodować rozwój wrzodów jamy ustnej i owrzodzeń. Lekarz może przerwać lub zaprzestać leczenie lekiem Afinitor. Pacjent może potrzebować leczenia za pomocą płynów do płukania jamy ustnej, żelu lub innych produktów. Niektóre płyny do płukania jamy ustnej i żele mogą nasilać wrzody, dlatego nie należy próbować niczego bez konsultacji z lekarzem. Lekarz może rozpocząć leczenie lekiem Afinitor w tej samej lub niższej dawce
- powodować powikłania radioterapii. Ciężkie reakcje popromienne (takie jak duszności, nudności, biegunka, wysypka skórna oraz ból jamy ustnej, dziąseł i gardła), w tym przypadki śmiertelne, obserwowano u niektórych pacjentów przyjmujących ewerolimus w tym samym czasie, co radioterapię lub przyjmujących ewerolimus niedługo po radioterapii. Ponadto u pacjentów poddawanych radioterapii w przeszłości zgłaszano tak zwany zespół popromienny (obejmujący zaczerwienienie skóry lub zapalenie płuc w miejscu wcześniejszej radioterapii). Należy poinformować lekarza o planowanej radioterapii w najbliższej przyszłości lub o wcześniej odbytej radioterapii.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią te objawy.

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.

Dzieci i młodzież

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

Lek Afinitor a inne leki

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 przez pacjenta 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, itrakonazol, worykonazol lub flukonazol i inne leki przeciwgrzybicze stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- klarytromycyna, telitromycyna lub erytromycyna, antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych.
- rytonawir i inne leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS.
- werapamil lub diltiazem stosowane w leczeniu chorób serca lub nadciśnienia.
- dronedaron, lek, który pomaga przywrócić regularny rytm serca.
- cyklosporyna, lek stosowany w zapobieganiu odrzucenia przeszczepu przez organizm.
- imatynib, który hamuje wzrost nieprawidłowych komórek.
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) (takie jak ramipryl) stosowane w leczeniu nadciśnienia lub innych problemów kardiologicznych.
- nefazodon, stosowany w leczeniu depresji.
- kannabidol (stosowany między innymi w leczeniu napadów padaczkowych).

Niżej wymienione leki mogą zmniejszać skuteczność leku Afinitor:

- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy.
- efawirenz lub newirapina, stosowane w leczeniu zakażenia HIV/AIDS.
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji i innych zaburzeń.
- deksametazon, kortykosteroid stosowany w leczeniu różnych chorób, m.in. stanów zapalnych lub zaburzeń immunologicznych.
- 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.

Stosowanie leku Afinitor z jedzeniem i piciem

Należy unikać jedzenia grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego w okresie leczenia lekiem Afinitor. Może to zwiększyć ilość leku Afinitor we krwi, potencjalnie do szkodliwego poziomu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

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

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia i przez 8 tygodni po zakończeniu leczenia. Jeżeli, pomimo tych środków, pacjentka podejrzewa, że mogła zajść w ciążę, należy skontaktować się z lekarzem **przed** zażyciem leku Afinitor.

Karmienie piersią

Afinitor może zaszkodzić karmionemu piersią dziecku. Nie należy karmić piersią w okresie leczenia i przez 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki leku Afinitor. Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią.

Płodność kobiet

U niektórych pacjentek przyjmujących Afinitor obserwowano brak okresów menstruacyjnych (miesiączek).

Afinitor może wpływać na płodność kobiet. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjentka chce mieć dzieci.

Płodność mężczyzn

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Przyjęcie 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 przyjęcia leku Afinitor

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

Przerwanie przyjmowania 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 ZAPRZESTAĆ stosowania produktu leczniczego Afinitor i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z niżej wymienionych objawów reakcji alergicznej:

- Trudności w oddychaniu lub połykaniu
- Obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
- Nasilające się swędzenie skóry, z czerwoną wysypką i pojawiającymi się guzkami

Do poważnych działań niepożądanych leku Afinitor należą:

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

- Podwyższona temperatura, dreszcze (objawy zakażenia)
- Gorączka, kaszel, trudności w oddychaniu, sapanie (objawy zapalenia płuc)

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

- Wzmoczone pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, zwiększenie apetytu z utratą wagi, zmęczenie (objawy cukrzycy)
- Krwawienie (krwotok) np. w ścianie jelita
- Poważne zmniejszenie ilości oddawanego moczu (objaw niewydolności nerek)

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

- Gorączka, wysypka skórna, ból i zapalenie stawów, jak również zmęczenie, utrata apetytu, mdłości, żółtaczka (zażółcenie skóry), ból w górnej prawej części brzucha, blade stolce, ciemne zabarwienie moczu (mogą to być objawy reaktywacji zapalenia wątroby typu B)
- Brak tchu, trudności w oddychaniu w pozycji leżącej, obrzęk stóp lub nóg (objawy niewydolności serca)
- Obrzęk i (lub) ból w jednej z nóg, zazwyczaj w łydce, zaczerwienienie lub ocieplenie skóry w obszarze dotkniętym chorobą (objawy niedrożności naczynia krwionośnego (żyły) nóg, spowodowanego krzepnięciem krwi)
- Dusznosc o nagłym początku, ból w klatce piersiowej lub odkrztuszanie krwi (potencjalne objawy zatorowości płucnej, która pojawia się, kiedy jedna lub więcej tętnic w płucach ulega zablokowaniu)
- Poważne zmniejszenie ilości oddawanego moczu, obrzęk nóg, uczucie dezorientacji, ból w plecach (objawy nagłej niewydolności nerek)
- Wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy (objawy poważnej reakcji alergicznej, znanej także jako nadwrażliwość)

Rzadkie (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Zadzyszka lub szybki oddech (objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej)

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z wymienionych działań niepożądanych, ponieważ mogą one spowodować konsekwencje zagrażające życiu.

Do innych możliwych działań niepożądanych leku Afinitor należą:

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

- Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)
- Utrata apetytu
- Zaburzenie smaku
- Ból głowy
- Krwawienie z nosa (krwotok)
- Kaszel
- Owrzodzenie ust
- Rozstrój żołądka, w tym mdłości (nudności) i biegunka
- Wysypka skórna
- Swędzenie (świąd)
- Uczucie słabości lub zmęczenia
- Zmęczenie, zadyszka, zawroty głowy, bladość skóry, objawy małego stężenia czerwonych komórek krwi (niedokrwistość)
- Obrzęk ramion, dłoni, stóp, kostek i innych części ciała (objawy obrzęku)
- Utrata wagi ciała
- Duże stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi (hipercholesterolemia)

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

- Pojawienie się nagłego krwawienia lub siniaków (objawy małej liczby płytek krwi, znanej także jako małopłytkowość)
- Zadyszka (duszność)
- Uczucie pragnienia, mała ilość oddawanego moczu, ciemne zabarwienie moczu, sucha zaczerwieniona skóra, drażliwość (objawy odwodnienia)
- Problemy ze snem (bezsenność)
- Bóle głowy, zawroty głowy (objawy wysokiego ciśnienia krwi, znanego także jako nadciśnienie)
- Obrzęk części lub całości ręki (w tym palców) lub nogi (w tym palców), uczucie ciężkości, ograniczenie ruchów, dyskomfort (możliwe objawy obrzęku limfatycznego)
- Gorączka, ból gardła, owrzodzenie ust wywołane zakażeniem (objawy małego stężenia białych komórek krwi, leukopenii, limfopenii i (lub) neutropenii)
- Gorączka
- Zapalenia tkanki wyściełającej jamę ustną, żołądek, jelito
- Suchość jamy ustnej
- Zgaga (niestrawność)
- Wymioty
- Trudności w połykaniu (dysfagia)
- Ból brzucha
- Trądzik
- Wysypka i ból wewnętrznych części dłoni i spodnich części stóp (zespół ręka-stopą)
- Zaczerwienienie skóry (rumień)
- Ból stawów
- Ból w jamie ustnej
- Zaburzenia miesiączkowania, takie jak nieregularne krwawienia miesięczne
- Duże stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi (hiperlipidemia, zwiększenie stężenia triglicerydów)
- Małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- Małe stężenie fosforanu we krwi (hipofosfatemia)
- Małe stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia)
- Suchość skóry, złuszczenie się skóry, zmiany chorobowe skóry
- Zaburzenia paznokci, łamliwość paznokci
- Utrata włosów o umiarkowanym natężeniu

- Nieprawidłowe wyniki krwi badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej)
- Nieprawidłowe wyniki krwi badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny)
- Obrzęk powiek
- Obecność białka w moczu

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

- Osłabienie, nieoczekiwane krwawienie lub siniaki i częste zakażenia, z takimi objawami jak gorączka, dreszcze, ból gardła lub owrzodzenie ust (objawy małego stężenia krwinek, znanego także jako pancytopenia)
- Utrata zmysłu smaku (brak smaku)
- Odkrztuszanie z krwią (krwiopłucie)
- Zaburzenia miesiączkowania, takie jak brak miesiączki
- Częstsze oddawanie moczu w ciągu dnia
- Ból w klatce piersiowej
- Problemy z gojeniem się ran
- Uderzenia gorąca
- Wydzielina z oka, której towarzyszy swędzenie i zaczerwienienie, różowe oko lub czerwone oko (zapalenie spojówek)

Rzadkie (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Zmęczenie, duszność, zawroty głowy, blednięcie skóry (objawy małego stężenia czerwonych komórek krwi, prawdopodobnie spowodowane anemią zwaną wybiórczą aplazją czerwonych krwinek)
- Obrzęk twarzy, wokół oczu, ust, wewnątrz jamy ustnej i (lub) gardła, jak również języka oraz trudności w oddychaniu i połykaniu (znany także jako obrzęk), mogą być objawami reakcji alergicznej

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcja w miejscu wcześniejszej radioterapii, np. zaczerwienienie skóry lub zapalenie płuc (tzw. zespół przypominający radioterapię)
- Nasilenie skutków ubocznych radioterapii

Jeśli wyżej wymienione działania niepożądane nasilą się, należy poinformować lekarza lub farmaceutę. Większość działań niepożądanych ma nasilenie lekkie lub umiarkowane, i powinny ustąpić po przerwaniu leczenia na kilka dni.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

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.
- Blister należy otworzyć bezpośrednio przed przyjęciem tabletki.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki uszkodzenia lub próby 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: butylohydroksytoluen, 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 blistry po 30 lub 90 tabletek.

Afinitor 5 mg i Afinitor 10 mg są dostępne w opakowaniach zawierających blistry po 10, 30 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań i dawki muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

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>