

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 2,5 mg таблетки
Afinitor 5 mg таблетки
Afinitor 10 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Afinitor 2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 74 mg лактоза.

Afinitor 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 149 mg лактоза.

Afinitor 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg еверолимус (everolimus).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 297 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Afinitor 2,5 mg таблетки

Бяла до бледожълта, продълговата таблетка, с приблизително 10,1 mm дължина и 4,1 mm ширина, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи "LCL" от едната страна и "NVR" от другата.

Afinitor 5 mg таблетки

Бяла до бледожълта, продълговата таблетка, с приблизително 12,1 mm дължина и 4,9 mm ширина, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи "5" от едната страна и "NVR" от другата.

Afinitor 10 mg таблетки

Бяла до бледожълта, продълговата таблетка, с приблизително 15,1 mm дължина и 6,0 mm ширина, със скосени ръбове, без делителна черта, с гравирани надписи "UNE" от едната страна и "NVR" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза

Afinitor е показан за лечение на позитивен за хормонални рецептори, HER2/neu негативен авансирал карцином на млечната жлеза, в комбинация с екземестан, при жени в постменопауза, без симптоматично висцерално заболяване, след рецидив или прогресия на основното заболяване след прилагане на нестероиден ароматазен инхибитор.

Невроендокринни тумори от панкреатичен произход

Afinitor е показан за лечение на неоперабилни или метастатични добре или умерено диференцирани невроендокринни тумори от панкреатичен произход при възрастни с прогресиращо заболяване.

Невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход

Afinitor е показан за лечение на неоперабилни или метастатични добре диференцирани (Степен 1 или Степен 2) нефункционални невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход при възрастни с прогресиращо заболяване (вж. точки 4.4 и 5.1).

Бъбречноклетъчен карцином

Afinitor е показан за лечение на пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином, при които заболяването е прогресирало по време на или след провеждане на анти-VEGF терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Afinitor трябва да се започне и ръководи от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарства.

Дозировка

За различните схеми на прилагане Afinitor се предлага като таблетки от 2,5 mg, 5 mg и 10 mg.

Препоръчаната доза е 10 mg еверолимус веднъж дневно. Лечението трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или докато настъпи неприемлива токсичност.

В случай че се пропусне един прием, пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме следваща предписана доза в обичайното време.

Коригиране на дозата поради нежелани реакции

Овластяването на тежки подозирани нежелани реакции и/или непоносимост може да наложи намаляване на дозата и/или временно спиране на лечението с Afinitor. При нежелани реакции от Степен 1, обикновено не се налага коригиране на дозата. Ако е необходимо понижаване на дозата, препоръчителната доза е 5 mg/ден и не трябва да бъде по-ниска от 5 mg/ден.

Таблица 1 обобщава препоръките за коригиране на дозата при специфични нежелани реакции (вж. също точка 4.4).

Таблица 1 Препоръки за коригиране на дозата на Afinitor

Нежелана реакция	Тежест¹	Коригиране на дозата на Afinitor
Неинфекциозен пневмонит	Степен 2	Да се обмисли прекъсване на терапията до подобряване на симптомите до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. Спиране на лечението при липса на оздравяване в рамките на 4 седмици.
	Степен 3	Прекъсване на лечението до подобрение на симптомите до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. При възникване на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Стоматит	Степен 2	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на стоматит от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Друга нехематологична токсичност (без метаболитни нарушения)	Степен 2	Ако токсичността се понася добре, не е необходимо коригиране на дозата. Ако токсичността започне да не се понася добре, лечението временно се прекъсва до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в същата доза. При повторна поява на токсичност от Степен 2, прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 . Да се обмисли подновяване на лечението в доза 5 mg/ден. При повторна поява на токсичност от Степен 3, да се обмисли спиране на лечението.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Метаболитни нарушения (напр. хипергликемия, дислипидемия)	Степен 2	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3	Временно прекъсване на лечението. Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
Тромбоцитопения	Степен 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението в същата доза.
	Степен 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.

Неутропения	Степен 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Не е необходимо коригиране на дозата.
	Степен 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението в същата доза.
	Степен 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
Фебрилна неутропения	Степен 3	Временно прекъсване на лечението до възстановяване до Степен ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) и липса на фебрилитет. Подновяване на лечението в доза 5 mg/ден.
	Степен 4	Спиране на лечението.
¹ Степенуване въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) версия 3.0 на Националния онкологичен институт (NCI)		

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

- Лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) – препоръчителната доза е 7,5 mg дневно.
- Умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) – препоръчителната доза е 5 mg дневно.
- Тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) – употребата на Afinitor се препоръчва, само ако очакваната полза превишава риска. В тези случаи дозата от 2,5 mg дневно не трябва да се превишава.

Дозата трябва да се коригира, ако чернодробният статус на пациента (по Child-Pugh) се промени в хода на лечението (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Afinitor при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Afinitor трябва да се приема перорално, веднъж дневно, по едно и също време, със или без храна (вж. точка 5.2). Таблетките Afinitor трябва да се поглъщат цели с чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, други рапамицинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неинфекциозен пневмонит

Неинфекциозният пневмонит е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Неинфекциозен пневмонит (включително интерстициална белодробна болест) се съобщава често при пациенти, приемащи Afinitor (вж. точка 4.8). Някои от случаите са били тежки, а в редки случаи е бил наблюдаван и летален изход. Диагнозата неинфекциозен пневмонит трябва да се има предвид при пациенти с неспецифични признаци и симптоми от страна на дихателната система, като хипоксия, плеврален излив, кашлица или диспнея, при които посредством подходящи изследвания са били изключени други инфекциозни, неопластични или немедицински причини. При диференциалната диагноза на неинфекциозен пневмонит трябва да бъдат изключени някои опортюнистични инфекции, като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP/PCP) (вж. “Инфекции” по-долу). Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на нови или влошаване на симптомите от страна на дихателната система.

Пациентите, които развият рентгенологични промени, предполагащи наличие на неинфекциозен пневмонит и имат малко или нямат симптоми, могат да продължат лечението с Afinitor без коригиране на дозата. Ако симптомите са умерено изразени (Степен 2) или са тежки (Степен 3), може да се наложи употребата на кортикостероиди до обратно клинично развитие на симптомите.

При пациентите, при които е необходима употребата на кортикостероиди за лечение на неинфекциозен пневмонит, може да се обмисли провеждането на профилактика на пневмония, причинена от PJP/PCP.

Инфекции

Еверолимус притежава имunosупресивни свойства и може да предразположи пациентите към развитие на бактериални, гъбични, вирусни или протозойни инфекции, включително инфекции с опортюнистични патогени (вж. точка 4.8). Има описани случаи на локализирани и системни инфекции, включително пневмония, други бактериални инфекции, инвазивни гъбични инфекции, като аспергилоза, кандидоза или пневмония, причинена от PJP/PCP и вирусни инфекции, включително реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, при пациенти, приемащи Afinitor. Някои от инфекциите са били тежки (напр. водещи до сепсис, дихателна или чернодробна недостатъчност), а понякога фатални.

Лекарите и пациентите трябва да бъдат запознати с повишения риск от развитие на инфекции при лечение с Afinitor. Предшестващите инфекции трябва да бъдат лекувани по подходящ начин и напълно ликвидирани преди започване на терапия с Afinitor. По време на приема на Afinitor е необходима бдителност за появата на симптоми и признаци на инфекция, а ако се диагностицира такава, бързо да се назначи подходящо лечение и да се обмисли необходимостта от прекъсване или спиране на терапията с Afinitor.

Ако се диагностицира инвазивна системна гъбична инфекция, лечението с Afinitor трябва да се спре незабавно и окончателно, а пациентът да се лекува с подходяща противогъбична терапия.

Има съобщения за случаи на пневмония, причинена от PJP/PCP, някои от които с летален изход, при пациенти, получаващи еверолимус. PJP/PCP може да бъде свързана със съпътстваща употреба на кортикостероиди или други имunosупресивни средства. Трябва да се обмисли провеждането на профилактика на PJP/PCP, когато е необходимо едновременно прилагане на кортикостероиди или други имunosупресивни средства.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност, проявяващи се със симптоми на анафилаксия, диспнея, зачервяване, болки в гърдите или ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика със или без дихателни нарушения), и не само, са били наблюдавани при лечение с еверолимус (вж. точка 4.3).

Едновременно приложение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ)

Пациентите, които по същото време приемат АСЕ инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без дихателни нарушения) (вж. точка 4.5).

Стоматит

Стоматитът, включващ разязвявания в устата и орален мукозит, е най-често съобщаваната нежелана реакция при пациенти на лечение с Afinitor (вж. точка 4.8). Стоматитът възниква най-често в рамките на първите 8 седмици от лечението. Проучване с едно рамо при постменопаузални пациенти с рак на гърдата, лекувани с Afinitor плюс екземестан показва, че кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста през първите 8 седмици от лечението, може да намали честотата и тежестта на стоматита (вж. точка 5.1). Следователно, лечението на стоматита може да включва профилактично и/или терапевтично приложение на локално лечение, като кортикостероиден перорален разтвор без алкохол, прилаган като вода за уста. Продукти, съдържащи алкохол, водороден пероксид, йодни производни или мащерка трябва да се избягват, тъй като могат да доведат до влошаване на състоянието. Препоръчва се проследяване за възникване на гъбични инфекции и лечението им, особено при пациенти, лекувани със стероидни лекарствени продукти. Не трябва да се прилагат противогъбични средства, ако не е диагностицирана гъбична инфекция (вж. точка 4.5).

Бъбречна недостатъчност

Наблюдавани са случаи на бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност), някои от които с летален изход, при пациенти на лечение с Afinitor (вж. точка 4.8). Бъбречната функция трябва да бъде проследявана, особено когато пациентите имат допълнителни рискови фактори, които могат допълнително да увредят бъбречната функция.

Лабораторни изследвания и мониторинг

Бъбречна функция

Съобщава се за повишаване на серумния креатинин, обикновено слабо, както и за протеинурия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, включително измерване на нивата на кръвната урея (BUN), наличието на белтък в урината или серумния креатинин, преди започване на лечение с Afinitor и периодично в хода на лечението.

Кръвна захар

Съобщават се случаи на хипергликемия (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на нивата на кръвната захар на гладно преди започване на лечение с Afinitor и периодично в хода на лечението. По-често проследяване се препоръчва, когато Afinitor се прилага едновременно с други лекарства, които могат да предизвикат хипергликемия. Когато е възможно трябва да се постигне оптимален гликемичен контрол при пациентите преди започване на лечение с Afinitor.

Липиди в кръвта

Съобщава се за дислипидемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия). Препоръчва се проследяване на нивата на холестерола и триглицеридите в кръвта преди започване на лечение с Afinitor и периодично след това, препоръчва се също така прилагане на съответната подходяща лекарствена терапия.

Хематологични показатели

Съобщава се за понижаване на хемоглобина, броят на лимфоцитите, неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Препоръчва се проследяване на кръвните показатели при започване на лечение с Afinitor и периодично в хода на лечението.

Функционални карциноидни тумори

При рандомизирано двойнослепо, многоцентрово проучване при пациенти с функционални карциноидни тумори, Afinitor в комбинация с депо октреотид е бил сравнен с плацебо плюс депо октреотид. Проучването не постига първичната си крайна точка по отношение на ефикасността (преживяемост без прогресия [ПБП]) и междинните анализи на общата преживяемост (ОП) показват числено превъзходство на плацебо плюс депо октреотид рамото. Следователно, безопасността и ефикасността на Afinitor при пациенти с функционални карциноидни тумори все още не са установени.

Прогностични фактори при невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход

При пациенти с нефункционални гастроинтестинални или белодробни невроендокринни тумори и добри прогностични фактори на изходно ниво, напр. илеум като първично туморно огнище и нормални стойности на хромогранин А или без ангажиране на костите, е необходимо да се направи индивидуална оценка на отношението полза/риск, преди да се започне лечение с Afinitor. Има ограничени данни относно ползите по отношение на преживяемостта без прогресия в подгрупата пациенти с илеум като първично туморно огнище (вж. точка 5.1).

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременното прилагане с инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или ефлуксната помпа за редица лекарства: Р-гликопротеин (Pgp). Ако едновременното прилагане с умерени CYP3A4 и/или Pgp инхибитори или индуктори не може да бъде избегнато, клиничното състояние на пациента трябва да се проследява внимателно. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на Afinitor на база прогнозираната AUC (вж. точка 4.5).

Съпътстващото лечение със силни CYP3A4/Pgp инхибитори води до драматично повишаване на плазмените концентрации на еверолимус (вж. точка 4.5). Понастоящем няма достатъчно данни, за да се дадат препоръки за дозиране в тази ситуация. Следователно едновременното лечение с Afinitor и силни инхибитори не се препоръчва.

Необходимо е повишено внимание в случаите, когато Afinitor се приема в комбинация с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално, поради възможността за лекарствени взаимодействия. Ако Afinitor се приема с CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс, които се приемат перорално (напр. пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд, хинидин или производни на ерго алкалоиди), пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани реакции, описани в продуктовата информация на прилагания перорално CYP3A4 субстрат (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Експозицията на еверолимус е повишена при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh) и тежка (клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Afinitor се препоръчва за употреба при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), само ако потенциалната полза превишава риска (вж. точки 4.2 и 5.2).

Понастоящем липсват клинични данни за безопасност или ефикасност, които да подкрепят препоръките за коригиране на дозата с оглед овладяване на нежеланите реакции при пациенти с чернодробно увреждане.

Ваксинации

Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечението с Afinitor (вж. точка 4.5).

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Усложнения при зарастване на рани

Нарушеното зарастване на рани е клас-специфичен ефект на рапамициновите производни, включително еверолимус. Необходимо е повишено внимание при употребата на Afinitor в периперативния период.

Усложнения от лъчелечение

Съобщава се за сериозни и тежки радиационни реакции (като радиационен езофагит, радиационен пневмонит и радиационно увреждане на кожата), включително и летални случаи, когато еверолимус е приеман по време на или скоро след лъчелечение. Следователно, трябва да се внимава за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус в тясна времева връзка с лъчелечение.

В допълнение се съобщава за синдром на радиационна памет (radiation recall syndrome, RRS) при пациенти, приемащи еверолимус, които са били подложени на лъчелечение в миналото. В случай на RRS трябва да се обмисли прекъсване или спиране на лечението с еверолимус.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еверолимус е субстрат на CYP3A4, а също така е субстрат и умерен инхибитор на Pgp. Поради тази причина абсорбцията и последващото елиминиране на еверолимус могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които повлияват CYP3A4 и/или Pgp. *In vitro* еверолимус е компетитивен инхибитор на CYP3A4 и смесен инхибитор на CYP2D6.

Известни и теоретични взаимодействия с избрани инхибитори и индуктори на CYP3A4 и Pgp са изброени в Таблица 2 по-долу.

Инхибиторите на CYP3A4 и Pgp повишават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са инхибитори на CYP3A4 или Pgp могат да повишат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез понижаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Индукторите на CYP3A4 и Pgp понижават концентрацията на еверолимус

Вещества, които са индуктори на CYP3A4 или Pgp могат да понижат концентрацията на еверолимус в кръвта чрез повишаване на метаболизма или ефлукса на еверолимус от чревните клетки.

Таблица 2 Влияние на други активни вещества върху еверолимус

Активно вещество, с което взаимодейства	Взаимодействие – Промяна в AUC/C _{max} на еверолимус Средно геометрично съотношение (наблюдаван диапазон)	Препоръки, свързани с едновременното прилагане
Мощни инхибитори на CYP3A4/PgP		
Кетоконазол	AUC ↑15,3 пъти (диапазон 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 пъти (диапазон 2,6-7,0)	Не се препоръчва едновременно лечение с Afinitor и мощни инхибитори на PgP.
Итраконазол, позаконазол, вориконазол	Не е проучвано. Очаква се силно повишаване на концентрацията на еверолимус.	
Телитромицин, кларитромицин		
Нефазодон		
Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, индинавир, нелфинавир		
Умерени инхибитори на CYP3A4/PgP		
Еритромицин	AUC ↑4,4 пъти (диапазон 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 пъти (диапазон 0,9-3,5)	Необходимо е повишено внимание, ако прилагането в комбинация с умерени инхибитори на CYP3A4 или PgP не може да се избегне. Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с умерен инхибитор на CYP3A4 или PgP, може да се обмисли намаляване на дозата до 5 mg на ден или 2,5 mg на ден. Няма, обаче, клинични данни с такова коригиране на дозата. Поради интериндивидуална вариабилност препоръчаната корекция на дозата може да не бъде оптимална за всички, затова се препоръчва внимателно проследяване за поява на нежелани реакции (вж. точки 4.2 и 4.4). При спиране на приема на умерения инхибитор, трябва да се предвиди период на почистване от поне 2-3 дни (средното време на елиминиране на най-често използваните умерени инхибитори) преди дозата на Afinitor да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане.
Иматиниб	AUC ↑ 3,7 пъти C _{max} ↑ 2,2 пъти	
Верапамил	AUC ↑3,5 пъти (диапазон 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 пъти (диапазон 1,3-3,8)	
Перорален циклоспорин	AUC ↑2,7 пъти (диапазон 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 пъти (диапазон 1,3-2,6)	
Канабидиол (инхибитор на PgP)	AUC ↑2,5 пъти C _{max} ↑2,5 пъти	
Флуконазол	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	
Дилтиазем		
Дронедарон		
Ампренавир, фосампренавир	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция.	

Сок от грейпфрут или други храни, повлияващи CYP3A4/PgP	Не е проучвано. Очаква се повишена експозиция (ефектът варира значително).	Комбинацията трябва да се избягва.
Мощни и умерени индуктори на CYP3A4		
Рифампицин	AUC ↓63% (диапазон 0-80%) C _{max} ↓58% (диапазон 10-70%)	Едновременната употреба с мощни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва. Ако при пациентите се налага едновременно прилагане с мощен индуктор на CYP3A4, трябва да се обмисли повишаване на дозата Afinitor от 10 mg/ден на 20 mg/ден, като увеличението се осъществява на стъпки по 5 mg или по-малко, приложени на ден 4 и 8 от началното прилагане на индуктора. Смята се, че тази доза Afinitor коригира AUC в диапазона, наблюдаван преди прилагането на индуктора. Няма, обаче, клинични данни за прилагането на тази коригирана доза. Ако лечението с индуктора се прекъсне, трябва да се предвиди период на почистване от най-малко 3 до 5 дни (приемливо време за значима ензимна деиндукция), преди дозата на Afinitor да се върне към дозата, използвана преди започване на едновременното прилагане.
Дексаметазон	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
Ефавиренц, невирапин	Не е проучвано. Очаква се понижаване на експозицията.	
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Не е проучвано. Очаква се силно понижаване на експозицията.	Препарати, съдържащи жълт кантарион не трябва да се използват по време на лечението с еверолимус.

Лекарства, чиито плазмени концентрации могат да бъдат повлияни от еверолимус

Въз основа на получените *in vitro* резултати, системните концентрации, които се получават след перорален прием на дневни дози от 10 mg, правят инхибирането на PgP, CYP3A4 и CYP2D6 малко вероятно. Въпреки това, инхибиране на CYP3A4 и PgP в червата не може да се изключи. Проучване за взаимодействия при здрави доброволци показва, че едновременното прилагане на перорална доза мидазолам (чувствителен на CYP3A субстрат) с еверолимус, води до 25% повишение на C_{max} на мидазолам и 30% повишение на AUC_(0-inf) на мидазолам. Ефектът се дължи вероятно на потискане на чревните CYP3A4 от еверолимус. Следователно еверолимус може да повлияе бионаличността на едновременно приложените перорално субстрати на CYP3A4. Въпреки това не се очаква клинично значим ефект върху експозицията на системно прилаганите CYP3A4 субстрати (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на еверолимус и депо октреотид повишава C_{min} на октреотид със средно геометрично отношение (еверолимус/плацебо) от 1,47. Клинично значим ефект върху ефикасия отговор към еверолимус при пациенти с авансирани невроендокринни тумори не може да бъде установен.

Едновременното приложение на еверолимус и екземестан повишава C_{\min} и C_{2h} на екземестан съответно с 45% и 64%. Независимо от това, съответните естрадиолови нива при достигане на стационарно състояние (след 4 седмично приложение) не се различават между двете терапевтични рамена. Не се наблюдава повишаване на честотата на нежелани реакции, свързани с екземестан при пациентите с позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза, приемащи комбинацията. Малко вероятно е повишаването на нивата на екземестан да оказва влияние върху ефикасността или безопасността.

Едновременно приложение с инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим (АСЕ)

Пациентите, които по същото време приемат АСЕ инхибитор (напр. рамиприл), могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Имунният отговор към ваксините може да бъде повлиян и поради тази причина ваксините да бъдат по-малко ефективни по време на лечение с Afinitor. Употребата на живи ваксини трябва да се избягва по време на лечение с Afinitor (вж. точка 4.4). Примери за живи ваксини са интраназална противогрипна ваксина, ваксина против морбили, заушка, рубеола, перорална полиомиелитна ваксина, БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin) ваксина, ваксина против жълта треска, варицела и TY21a тифоидна ваксина.

Лъчелечение

Съобщава се за потенциране на токсичността на лъчелечението при пациенти, които приемат еверолимус (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективни методи на контрацепция (например перорална, чрез инжекции или имплантационни, несъдържащи естроген хормонални методи на контрацепция, прогестерон-базирана контрацепция, хистеректомия, лигиране на тръбите, пълно въздържание, бариерни методи за контрацепция, вътрематочни изделия (IUD) и/или женска/мъжка стерилизация) по време на лечението с еверолимус и в продължение на 8 седмици след приключване на лечението. Пациентите от мъжки пол не трябва да бъдат възпирани да имат деца.

Бременност

Няма достатъчно данни относно употребата на еверолимус при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително ембриотоксичност и фетотоксичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е установен.

Еверолимус не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали еверолимус се екскретира в кърмата. При плъхове еверолимус и/или неговите метаболити преминават свободно в млякото (вж. точка 5.3). Поради тази причина жени, които приемат еверолимус, не трябва да кърмят по време на лечението и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Фертилитет

Възможността еверолимус да предизвиква инфертилитет при мъже и при жени не е установена. При жени обаче са наблюдавани случаи на аменорея (вторична аменорея и други менструални нарушения), свързана с дисбаланс между лутеинизиращия хормон (LH)/фоликулостимулиращия хормон (FSH). Неклинични данни показват, че мъжкият и женският фертилитет може да бъде компрометиран по време на лечението с еверолимус (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Afinitor повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени да бъдат внимателни докато шофират или работят с машини, ако почувстват умора по време на лечението с Afinitor.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност е базиран на данните от сборен анализ на 2 879 пациенти, лекувани с Afinitor в единадесет клинични проучвания, включващи пет рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани, фаза III проучвания и шест отворени фаза I и фаза II проучвания, свързани с одобрените показания.

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 1/10$) от сборните данни за безопасност са (в низходящ ред): стоматит, обрив, умора, диария, инфекции, гадене, намален апетит, анемия, дисгеузия, пневмонит, периферен оток, хипергликемия, астения, сърбеж, намаляване на телесното тегло, хиперхолестеролемия, епистаксис, кашлица и главоболие.

Най-честите нежелани лекарствени реакции от Степен 3-4 (честота $\geq 1/100$ до $< 1/10$) са стоматит, анемия, хипергликемия, инфекции, умора, диария, пневмонит, астения, тромбоцитопения, неутропения, диспнея, протеинурия, лимфопения, хеморагия, хипофосфатемия, обрив, хипертония, пневмония, повишена аланин аминотрансфераза (ALAT), повишена аспартат аминотрансфераза (ASAT) и захарен диабет. Степените са определени съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) Версия 3.0 и 4.03.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва честотата по категории на съобщените нежелани реакции в направения сборен анализ за безопасност. Нежеланите реакции са изброени съгласно MedDRA – по системно-органични класове и по честота. Категориите за честота се определят съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Нежелани реакции, съобщени в клиничните проучвания

Инфекции и инфестации	
Много чести	Инфекции ^{а, *}
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	Анемия
Чести	Тромбоцитопения, неутропения, левкопения, лимфопения
Нечести	Панцитопения
Редки	Чиста аплазия на еритроцитите
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Намален апетит, хипергликемия, хиперхолестеролемия
Чести	Хипертриглицеридемия, хипофосфатемия, захарен диабет, хиперлипидемия, хипокалиемия, дехидратация, хипокалциемия
Психични нарушения	
Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	
Много чести	Дисгеузия, главоболие
Нечести	Агеузия
Нарушения на очите	
Чести	Оток на клепача
Нечести	Конюнктивит
Сърдечни нарушения	
Нечести	Застойна сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	
Чести	Хеморагия ^{б,} хипертония, лимфедем ^ж
Нечести	Зачервяване, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	Пневмонит ^{в,} епистаксис, кашлица
Чести	Задух
Нечести	Хемоптизис, белодробен емболизъм
Редки	Остър респираторен дистрес синдром
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Стоматит ^{г,} диария, гадене
Чести	Повръщане, сухота в устата, коремна болка, възпаление на лигавиците, болка в устата, диспепсия, дисфагия
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Обрив, пруритус
Чести	Суха кожа, нарушения на ноктите, лека алопеция, акне, еритем, онихоклазия, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, кожна ексфолиация, кожни лезии
Редки	Ангиоедем [*]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Протеинурия [*] , повишаване на серумния креатинин, бъбречна недостатъчност [*]
Нечести	Повишена честота на уриниране през деня, остра бъбречна недостатъчност [*]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Нередовна менструация ^д
Нечести	Аменорея ^{д*}

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора, астения, периферен оток
Чести	Пирексия
Нечести	Гръдна болка, несвързана със сърцето, забавено зарастване на рани
Изследвания	
Много чести	Понижаване на теглото
Травма, отравяне и процедурни усложнения	
С неизвестна честота ^е	Синдром на радиационна памет, потенциране на радиационна реакция
* а б в г д е ж	<p>Вижте също подточка “Описание на избрани нежелани реакции”</p> <p>Включва всички реакции в рамките на системно-органен клас “Инфекции и инфестации”, включително (чести) пневмония, инфекция на пикочните пътища; (нечести) бронхит, херпес зостер, сепсис, абсцес и изолирани случаи на опортюнистични инфекции [напр. аспергилоза, кандидоза, пневмония, причинена от РЈР/РСР и хепатит В (вж. също точка 4.4)] и (редки) вирусен миокардит</p> <p>Включва различни случаи на кръвене от различни места, които не са изброени отделно</p> <p>Включва (много чести) пневмонит, (чести) интерстициално белодробно заболяване, белодробен инфилтрат и (редки) белодробна алвеоларна хеморагия, белодробна токсичност и алвеолит</p> <p>Включва (много чести) стоматит, (чести) афтозен стоматит, улцерации в устата и по езика и (нечести) глосодиния, глосит</p> <p>Честотата се базира на броя на жените на възраст от 10 до 55 години в сборните данни</p> <p>Нежелани реакции, установени в постмаркетинговите условия</p> <p>Нежелани реакции, установени въз основа на постмаркетингови съобщения. Честотата е установена въз основа на данните за безопасност от онкологични проучвания.</p>

Описание на избрани нежелани реакции

В хода на клиничните проучвания и при постмаркетинговите спонтанни съобщения, еверолимус е свързан със сериозни случаи на реактивиране на хепатит В вирусна инфекция, включително с летален изход. Реактивирането на инфекции е очаквано събитие по време на имуносупресия.

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е бил свързан със случаи на бъбречна недостатъчност (включително с летален изход) и протеинурия. Препоръчва се проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

По време на клинични проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е бил свързан със случаи на аменорея (вторична аменорея и други менструални нарушения).

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения еверолимус е свързан със случаи на пневмония, причинена от РЈР/РСР, някои от които с летален изход (вж. точка 4.4).

По време на клиничните проучвания и при спонтанни постмаркетингови съобщения е съобщаван ангиоедем, при наличие и при липса на съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

В сборния анализ за безопасност, 37% от лекуваните с Afinitor пациенти са били на възраст ≥ 65 години. Броят на пациентите с нежелани реакции, довели до спиране на лекарствения продукт, е бил по-висок при пациентите на възраст ≥ 65 години (20% спрямо 13%). Най-честите нежелани реакции, довели до спиране на лечението са били пневмонит (включително интерстициална белодробна болест), стоматит, умора и задух.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Докладваният опит с предозиране при хора е силно ограничен. Единични дози до 70 mg са били прилагани с приемлива поносимост при проучвания за остра токсичност. При всички случаи на предозиране е необходимо да се предприемат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EG02

Механизъм на действие

Еверолимус е селективен mTOR (прицелен за рапамицин ензим при бозайници) инхибитор. mTOR е ключова серин-треонин киназа, чиято активност е повишена при голям брой от човешките неоплазми. Еверолимус се свързва с интрацелуларния протеин FKBR-12, формирайки комплекс, който инхибира активността на mTOR комплекс-1 (mTORC1). Инхибирането на mTORC1 сигналния път интерферира с транслацията и синтеза на протеини, чрез понижаване на активността на S6 рибозомната протеин киназа (S6K1) и еукариотния елонгиращ фактор 4E-свързващ протеин (4EVP-1), които регулират протеините, участващи в клетъчния цикъл, ангиогенезата и гликолизата. Счита се, че S6K1 фосфорилира функционално активирания домейн 1 на естрогеновия рецептор, който е отговорен за лиганд-независимото рецепторно активиране. Еверолимус понижава нивата на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), който потенцира процесите на туморна ангиогенеза. Еверолимус е мощен инхибитор на растежа и пролиферацията на туморните клетки, ендотелните клетки, фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки и е установено, че намалява гликолизата при солидни тумори *in vitro* и *in vivo*.

Клинична ефикасност и безопасност

Позитивен за хормонални рецептори авансирал карцином на млечната жлеза

BOLERO-2 (проучване CRAD001Y2301), рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово фаза III проучване на комбинацията Afinitor + екземестан спрямо плацебо + екземестан е проведено при жени в постменопауза с позитивен за естрогенни рецептори, HER2/neu негативен авансирал карцином на млечната жлеза, с рецидив или прогресия на заболяването след предшестваща терапия с летрозол или анастрозол. Рандомизацията е стратифицирана на база на документираната чувствителност към предшестващата хормонална терапия и наличието на висцерални метастази. Чувствителността към предшестващата терапия е определена като (1) документирано клинично повлияване (пълно повлияване [ПП], частично повлияване [ЧП], стабилно заболяване ≥ 24 седмици) от най-малко един вид предходна хормонална терапия, при авансирало заболяване или (2) най-малко 24 месеца адювантна хормонална терапия преди рецидив на заболяването.

Първична крайна точка на проучването е била преживяемостта без прогресия (ПБП), оценена чрез RECIST (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]), въз основа на оценката на изследователя (местен радиолог). Поддържащите анализи на ПБП са базирани на независим централен рентгенологичен преглед.

Вторичните крайни точки включват общата преживяемост (ОП), степента на обективно повлияване, степента на клинична полза, безопасността, промяна в качеството на живота (QoL) и времето до влошаване на ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

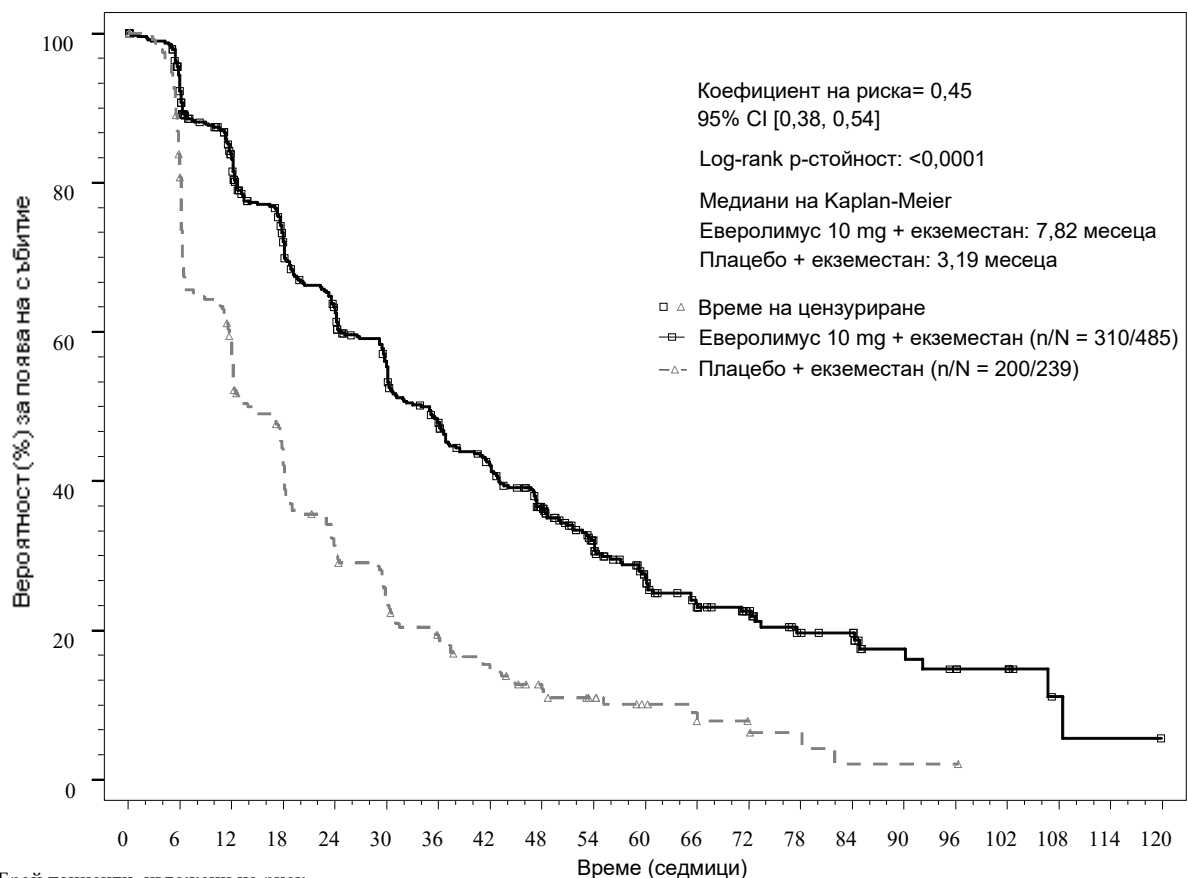
Общо 724 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1, да приемат комбинацията еверолимус (10 mg дневно) + екземестан (25 mg дневно) (n=485) или плацебо + екземестан (25 mg дневно) (n=239). При крайния анализ на ОП, средната продължителност на лечението с еверолимус е 24,0 седмици (интервал 1,0-199,1 седмици). Средната продължителност на лечението с екземестан е по-дълга в групата на еверолимус + екземестан - 29,5 седмици (1,0-199,1) спрямо 14,1 седмици (1,0-156,0) в групата на плацебо + екземестан.

Резултатите за ефикасност за първичната крайна точка, са получени от окончателния анализ на ПБП (вж. Таблица 4 и Фигура 1). Пациентите на плацебо + екземестан не преминават към еверолимус по време на прогресия на заболяването.

Таблица 4 BOLERO-2 резултати за ефикасност

Анализ	Afinitor ^a n=485	Плацебо ^a n=239	Коефициент на риска	р стойност
Медиана на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)				
Рентгенологичен преглед от изследователя	7,8 (6,9 до 8,5)	3,2 (2,8 до 4,1)	0,45 (0,38 до 0,54)	<0,0001
Независим рентгенологичен преглед	11,0 (9,7 до 15,0)	4,1 (2,9 до 5,6)	0,38 (0,31 до 0,48)	<0,0001
Медиана на общата преживяемост (месеци) (95% CI)				
Медиана на общата преживяемост	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Най-добро цялостно повлияване (%) (95% CI)				
Степен на обективно повлияване ^б	12,6% (9,8 до 15,9)	1,7% (0,5 до 4,2)	нп ^г	<0,0001 ^д
Степен на клинична полза ^в	51,3% (46,8 до 55,9)	26,4% (20,9 до 32,4)	нп ^г	<0,0001 ^д
^а	Плюс екземестан			
^б	Степен на обективно повлияване = процент пациенти с пълно или частично повлияване			
^в	Степен на клинична полза = процент пациенти с пълно или частично повлияване или стабилно заболяване ≥24 седмици			
^г	Неприложимо			
^д	р стойността е получена от точния Cochran-Mantel-Haenszel тест, като е използвана стратифицирана версия на Cochran-Armitage пермутационния тест.			

Фигура 1 BOLERO-2 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (рентгенологичен преглед от изследователя)



Брой пациенти, изложени на риск																					
Време (седмици)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Еверолимус	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Плацебо	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Очакваният терапевтичен ефект върху ПБП е подкрепен от планиран субгрупов анализ на ПБП въз основа на оценката на изследователя. При всички анализирани субгрупи (възраст, чувствителност към предшестваща хормонална терапия, брой засегнати органи, наличие на костни лезии на изходно ниво и наличие на висцерални метастази, и други важни демографски и прогностични субгрупи) се наблюдава позитивен терапевтичен ефект с еверолимус + екземестан с определен коефициент на риска (HR) спрямо плацебо + екземестан в интервал от 0,25 до 0,60.

Не се наблюдава разлика във времето до влошаване ($\geq 5\%$) на общата и функционалната част на скалата за точкуване QLQ-C30 в двете терапевтични рамена.

BOLERO-6 (проучване CRAD001Y2201), рандомизирано, отворено проучване фаза II с три рамена, оценяващо комбинацията еверолимус с екземестан спрямо еверолимус, приложен самостоятелно, и спрямо капецитабин, при лечение на жени в постменопауза с позитивен за естрогенни рецептори, HER2/неу негативен, локално авансирал, рецидивиращ или метастатичен карцином на млечната жлеза, след рецидив или прогресия на заболяването при предшестваща терапия с летрозол или анастрозол.

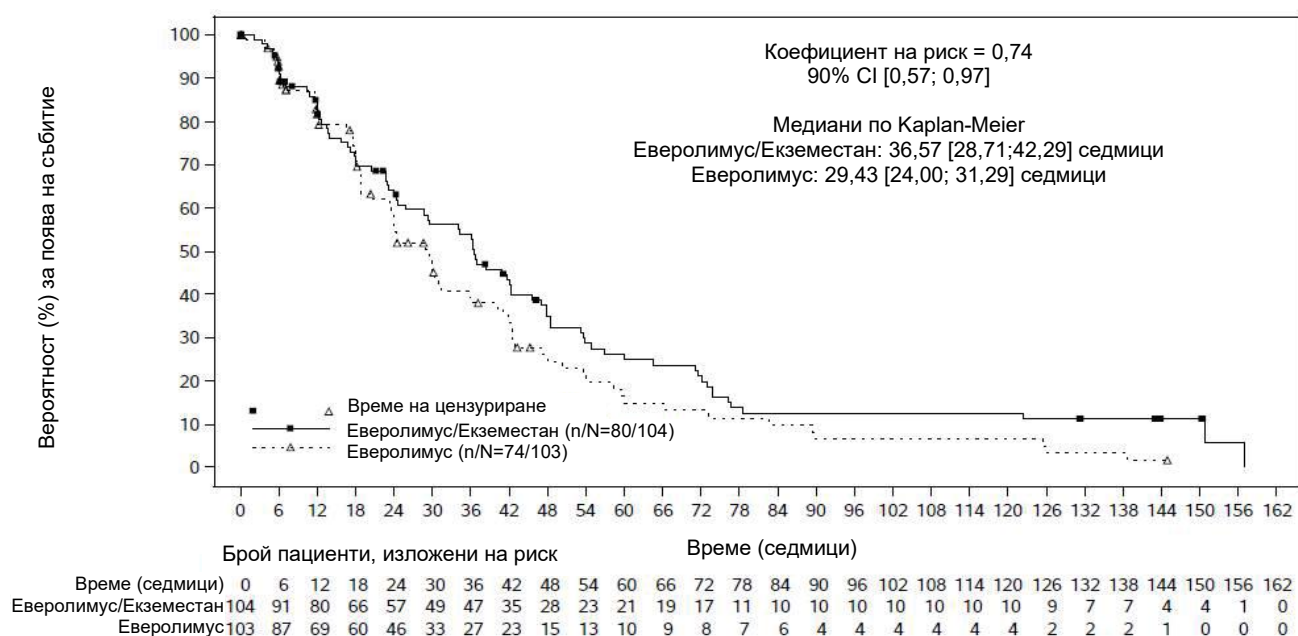
Първичната крайна точка на проучването е да се определи HR за ПБП при еверолимус + екземестан спрямо еверолимус, приложен самостоятелно. Основната вторична крайна точка е да се определи HR за ПБП при еверолимус + екземестан спрямо капецитабин.

Други вторични крайни точки включват оценка на ОП, степента на обективно повлияване, степента на клинична полза, безопасността, времето до влошаване на функционалния статус по ECOG, времето до влошаване на QoL и удовлетвореност от лечението (TSQM). Не са планирани съществени статистически сравнения.

Общо 309 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да приемат комбинацията еверолимус (10 mg веднъж дневно) + екземестан (25 mg веднъж дневно) (n=104), еверолимус самостоятелно (10 mg веднъж дневно) (n=103) или капецитабин (1 250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от една седмица почивка, 3-седмичен цикъл) (n=102). Към момента на заключване на данните медианата на продължителността на лечението е 27,5 седмици (интервал 2,0-165,7) в рамото на еверолимус + екземестан, 20 седмици (1,3-145,0) в рамото на еверолимус и 26,7 седмици (1,4-177,1) в рамото на капецитабин.

Резултатите от крайния анализ на ПБП със 154 случая на ПБП въз основа на местната оценка на изследователя, показват изчислен HR 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) в полза на рамото на еверолимус + екземестан спрямо рамото на еверолимус. Медианата на ПБП е съответно 8,4 месеца (90% CI: 6,6; 9,7) и 6,8 месеца (90% CI: 5,5; 7,2).

Фигура 2 VOLERO-6 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (рентгенологичен преглед от изследователя)



За основната вторична крайна точка ПБП изчисленият HR е 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66) в полза на капецитабин спрямо рамото на комбинирана терапия с еверолимус + екземестан, въз основа на наблюдавани общо 148 случая на ПБП.

Резултатите за вторичната крайна точка ОП не са в съответствие с първичната крайна точка ПБП, като се наблюдава тенденция в полза на рамото на еверолимус, приложен самостоятелно. Изчисленият HR е 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70) за сравнението на ОП в рамото на еверолимус, приложен самостоятелно спрямо рамото на еверолимус + екземестан. Изчисленият HR за сравнението на ОП в рамото на комбинацията еверолимус + екземестан спрямо рамото на капецитабин е 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

Авансирани невроендокринни тумори от панкреатичен произход (пНЕТ)

RADIANT-3 (проучване CRAD001C2324) фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване на Afinitor плюс най-добри поддържащи грижи (НДПГ) спрямо плацебо плюс НДПГ при пациенти с авансирани пНЕТ, показва статистически значима клинична полза на Afinitor спрямо плацебо, чрез удължаване 2,4-пъти на средната преживяемост без прогресия (ПБП) (11,04 месеца спрямо 4,6 месеца), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; p<0,0001) (вж. Таблица 5 и Фигура 3).

RADIANT-3, включва пациенти с добре и умерено диференцирани авансирани пНЕТ, при които е имало прогресия на заболяването през изминалите 12 месеца. Лечението със соматостатинови аналози е било разрешено, като част от НДПГ.

Първична крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия, оценена чрез RECIST (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)). След рентгенологично документирана прогресия, е било възможно заслепяването на пациентите да бъде прекратено от изследователя. Пациентите, рандомизирани на плацебо са имали възможност да преминат към открит прием на Afinitor.

Вторичните крайни точки включват безопасност, степен на обективен отговор, продължителност на отговора и обща преживяемост (ОП).

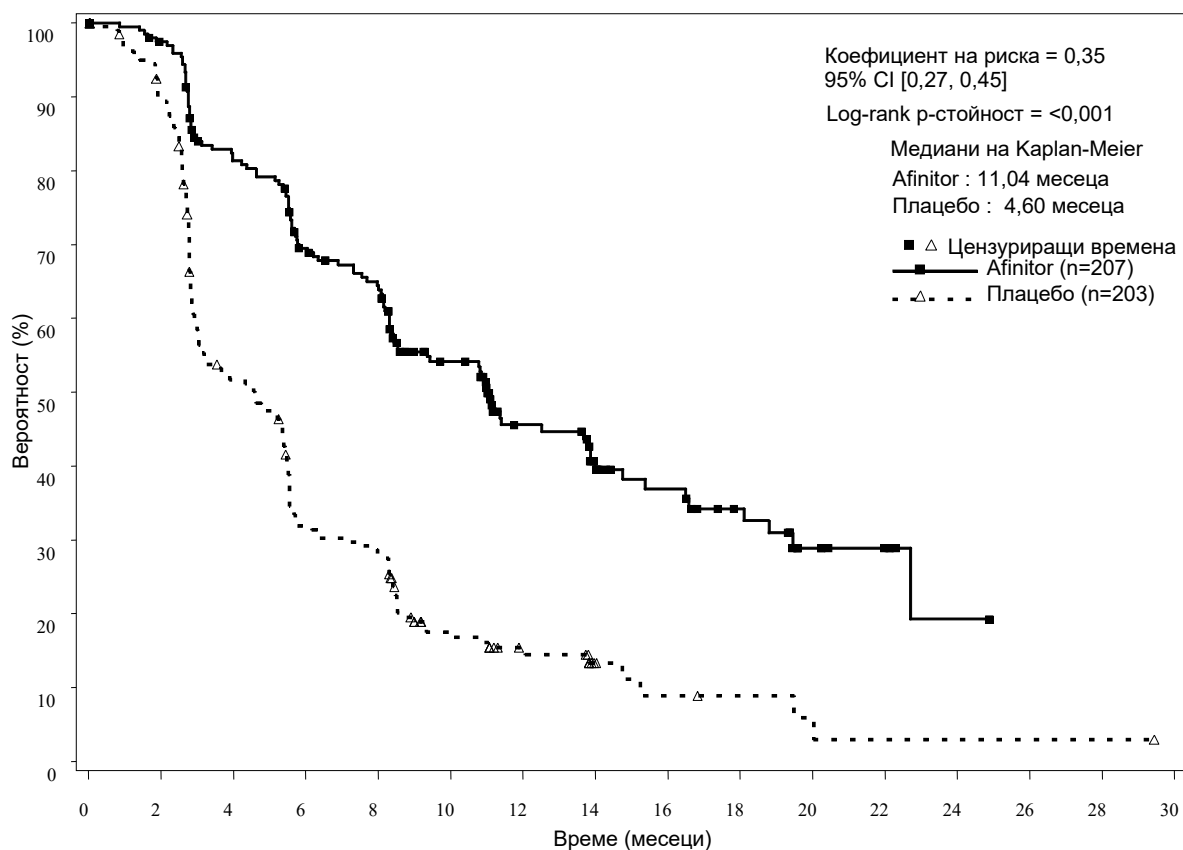
Общо 410 пациенти са рандомизирани 1:1 да приемат Afinitor 10 mg/ден (n=207) или плацебо (n=203). Демографски са били добре балансирани (средна възраст 58 години, 55% мъже, 78,5% европейци). Петдесет и осем процента от пациентите и в двете рамена са получавали преди това системна терапия. Средната продължителност на заслепеното лечение при проучването е 37,8 седмици (интервал 1,1-129,9 седмици) при пациентите, приемащи еверолимус и 16,1 седмици (интервал 0,4-147,0 седмици) при пациентите, приемащи плацебо.

След прогресия на заболяването или след прекратяване на заслепяването 172 от 203 пациенти (84,7%), първоначално рандомизирани на плацебо, преминават към открит прием на Afinitor. Средната продължителност на откритото лечение е била 47,7 седмици при всички пациенти; 67,1 седмици при 53-те пациенти, рандомизирани на еверолимус, които преминават към открит прием на еверолимус и 44,1 седмици при 172-те пациенти, рандомизирани на плацебо, които преминават към открит прием на еверолимус.

Таблица 5 RADIANT-3 – Резултати за ефикасност

Популация	Afinitor n=207	Плацебо n=203	Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност
Средна преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)				
Радиологичен преглед от изследователя	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Независим радиологичен преглед	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Средна обща преживяемост (месеци) (95% CI)				
Средна обща преживяемост	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Фигура 3 RADIANT-3 – Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без рецидив (радиологичен преглед от изследвателя)



Брой пациенти, изложени на риск

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

Авансирани невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход
RADIANT-4 (проучване CRAD001T2302), рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване фаза III на Afinitor плюс най-добри поддържащи грижи (НДПГ) спрямо плацебо плюс НДПГ, е проведено при пациенти с авансирани, добре диференцирани (Степен 1 или Степен 2), нефункционални невроендокринни тумори от гастроинтестинален или белодробен произход без анамнеза или наличие на активни симптоми, свързани с карциноиден синдром.

Първична крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия (ПБП), оценена чрез Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST), на базата на независима радиологична оценка. Помощен анализ на ПБП се базира на местен преглед от изследвателя. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (ОП), обща степен на обективен отговор, степен на контрол на заболяването, безопасност, промяна в качеството на живот (FACT-G) и време до влошаване на Общо състояние на болния според Световната здравна организация (WHO PS).

Общо 302 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или еверолимус (10 mg дневно) (n=205) или плацебо (n=97). Демографските характеристики и характеристиките на заболяването като цяло са балансирани (медиана на възрастта 63 години [интервал 22 до 86], 76% са от бялата раса, анамнеза за предшестваща употреба на соматостатинов аналог [ССА]). Средната продължителност на заслепеното лечение е 40,4 седмици при пациентите, получаващи Afinitor и 19,6 седмици при тези, получаващи плацебо. След първичния анализ на ПБП, 6 пациенти от плацебо рамото преминават към открит прием на еверолимус.

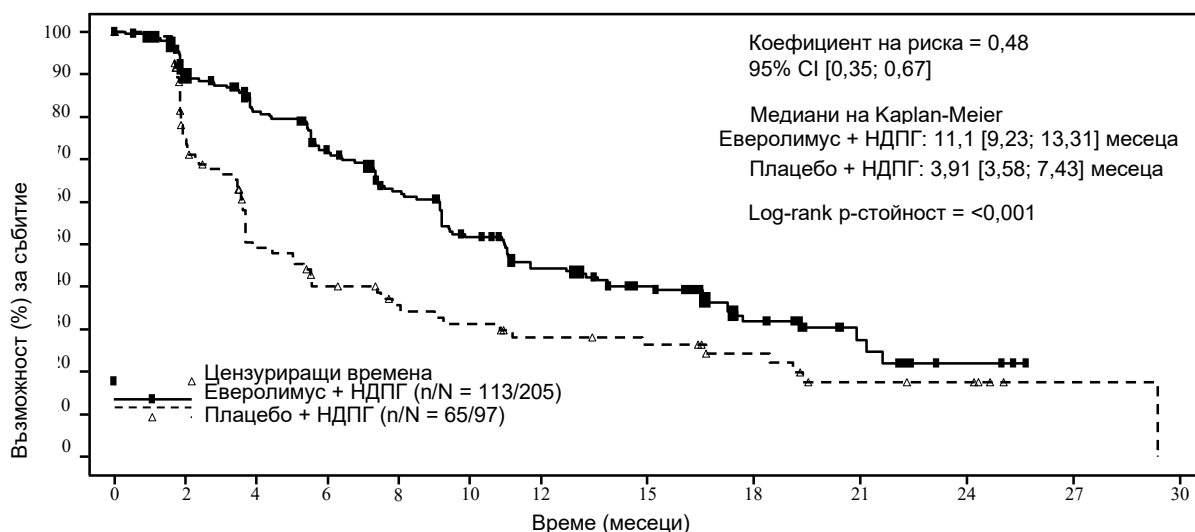
Резултатите за ефикасност по отношение на първичната крайна точка ПБП (независим радиологичен преглед) са получени от окончателния анализ на ПБП (вж. Таблица 6 и Фигура 4). Резултатите за ефикасност по отношение на ПБП (радиологичен преглед от изследователя) са получени от окончателния анализ на ОП (вж. Таблица 6).

Таблица 6 RADIANT-4 – Резултати за преживяемостта без прогресия

Популация	Afinitor n=205	Плацебо n=97	Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност ^a
Средна преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)				
Независим радиологичен преглед	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Радиологичен преглед от изследователя	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001

^a Едностранична p-стойност от стратифициран log-rank тест

Фигура 4 RADIANT-4 – Криви на Kaplan-Meier за преживяемостта без прогресия (независим радиологичен преглед)

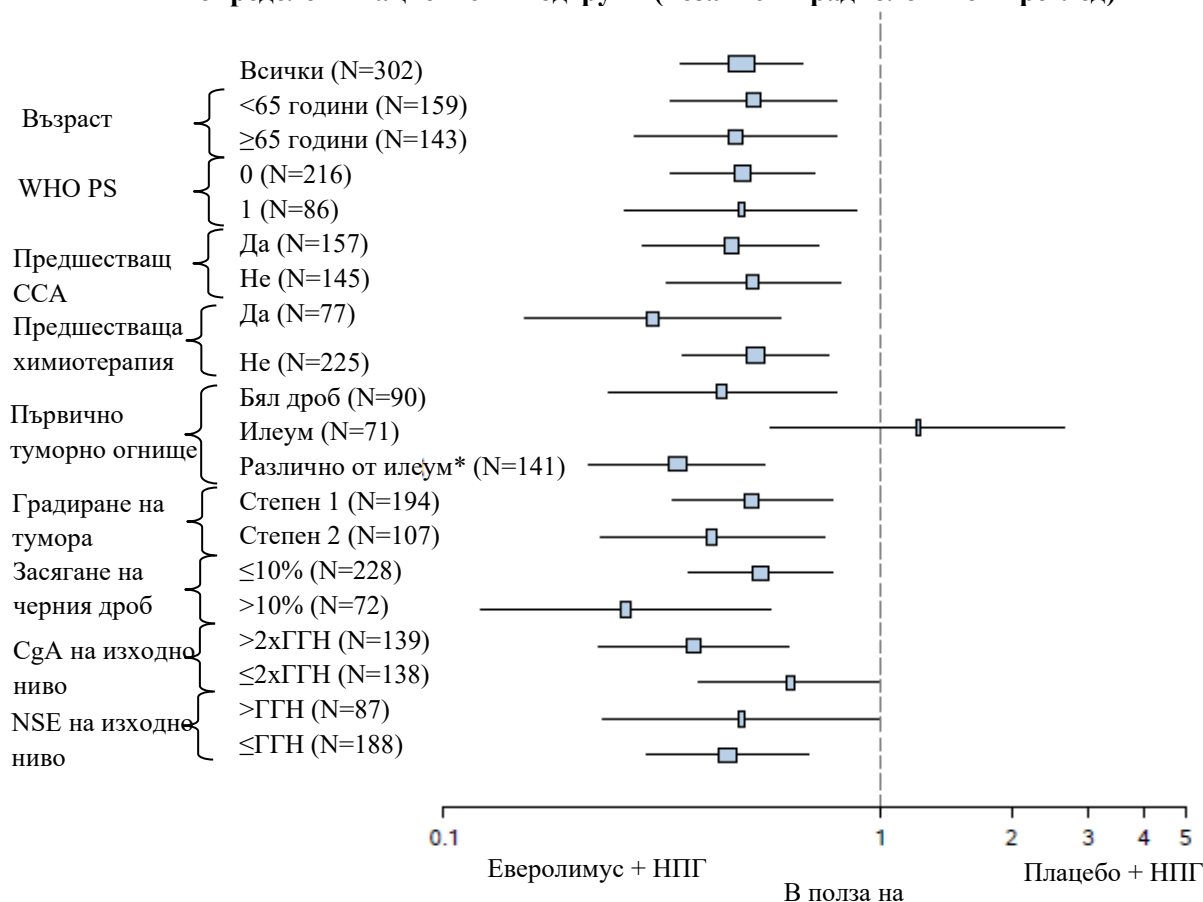


Брой пациенти, изложени на риск

Време (месеци)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Еверолимус	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Плацебо	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

В подкрепящи анализи положителен терапевтичен ефект се наблюдава във всички подгрупи с изключение на подгрупата пациенти, при които илеумът е първично туморно огнище (илеум: HR=1,22 [95% CI: 0,56 до 2,65]; различно от илеум: HR=0,34 [95% CI: 0,22 до 0,54]; бял дроб: HR=0,43 [95% CI: 0,24 до 0,79]) (вж. Фигура 5).

Фигура 5 RADIANT-4 – Резултати за преживяемостта без прогресия в предварително определени пациентски подгрупи (независим радиологичен преглед)



*Различно от илеум: стомах, колон, ректум, апендикс, цекум, дуоденум, йеюnum, карцином с неясно първично огнище и друг гастроинтестинален произход

ГГН: Горна граница на нормата

CgA: Хромогранин А

NSE: Неврон специфична енолаза

Коефициент на риска (95% CI) от стратифициран Cox модел.

Окончателният анализ на общата преживяемост (ОП) не показва статистически значима разлика между пациентите, получавали Afinitor или плацебо по време на заслепения период на лечение от проучването (HR=0,90 [95% CI: 0,66 до 1,22]).

Не се наблюдава разлика във времето на окончателно влошаване на WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65, 1,61]) и времето на окончателно влошаване на качеството на живот (общият FACT-G общ скор HR=0,74; [95% CI: 0,50, 1,10]) между двете рамена.

Авансирал бъбречноклетъчен карцином

RECORD-1 (проучване CRAD001C2240) фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване, сравняващо еверолимус 10 mg/ден и плацебо, прилагани заедно с най-добри поддържащи грижи, е проведено при пациенти с метастатичен бъбречноклетъчен карцином, чието заболяване е прогресирало по време на или след VEGFR-ТКИ (тирозин киназен инхибитор на рецептора на съдовия ендотелен фактор) терапия (сунитиниб, сорафениб или сунитиниб и сорафениб). Допуска се и предхождащо лечение с бевацизумаб и интерферон-α. Пациентите са стратифицирани според прогностичната скала за точкуване на Мемориален онкологичен център Sloan-Kettering (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) (MSKCC) (нискорискови спрямо междинни спрямо високорискови групи) и предшестващото противораково лечение (1 спрямо 2 предшестващи терапии с VEGFR-ТКИ).

Преживяемост без прогресия, документирана посредством RECIST (Критерии за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)) и оценена чрез заслепен независим централен преглед, е първичната крайна точка. Вторичните крайни точки включват безопасност, степен на обективен туморен отговор, обща преживяемост, симптоми, свързани със заболяването, и качество на живот. При рентгенографски документирана прогресия изследователят може да прекрати “заслепяването” на пациентите: тези, рандомизирани на плацебо, след това могат да започнат открито да получават еверолимус 10 mg/ден. По време на втория междинен анализ Комисията за независим мониторинг на данните (The Independent Data Monitoring Committee) препоръчва прекратяване на клиничното проучване, тъй като първичната крайна точка е била достигната.

Общо 416 пациенти са били рандомизирани 2:1 да получават Afinitor (n=277) или плацебо (n=139). Демографските показатели са били добре балансирани (сборна медиана на възрастта [61 години; диапазон 27-85], 78% мъже, 88% бели, брой с предшестващи VEGFR-ТКИ терапии [1-74%, 2-26%]). Средната продължителност на заслепеното лечение при проучването е била 141 дни (интервал 19-451 дни) при пациентите, приемащи еверолимус и 60 дни (интервал 21-295 дни) при пациентите, приемащи плацебо.

Afinitor превъзхожда плацебо по отношение на първичната крайна точка - преживяемост без прогресия със статистически значима 67% редукция на риска от прогресия или смърт (вж. Таблица 7 и Фигура 6).

Таблица 7 RECORD-1 – Резултати за преживяемост без прогресия

Популация	n	Afinitor n=277	Плацебо n=139	Коефициент на риска (95%CI)	p-стойност
Медиана на преживяемост без прогресия (месеци) (95% CI)					
Първичен анализ					
Всички (заслепен независим централен преглед)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Поддържащи/чувствителни анализи					
Всички (локален преглед на изследователя)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC прогностичен скор (заслепен независим централен преглед)</i>					
Нисък риск	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Междинен риск	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Висок риск	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Стратифициран логаритмично преобразуван rank тест (log-rank test)					

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Afinitor във всички подгрупи на педиатричната популация при невроендокринни тумори от панкреатичен произход, торакални невроендокринни тумори и при бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При пациенти с авансирани солидни тумори пикова концентрация на еверолимус (C_{max}) се достига при медиана 1 час след ежедневно приложение на 5 и 10 mg еверолимус на гладно или с лека закуска без мазнини. C_{max} е пропорционална на дозите между 5 и 10 mg. Еверолимус е субстрат и умерен инхибитор на Pgp.

Ефект на храната

При здрави доброволци богатите на мазнини храни намаляват системната експозиция на еверолимус 10 mg (измерена чрез AUC) с 22% и пиковата плазмена концентрация C_{max} с 54%. Нискомаслените храни намаляват AUC с 32% и C_{max} с 42%. Независимо от това, храната няма забележим ефект върху профила концентрация-време на постабсорбционната фаза.

Разпределение

Съотношението кръв-плазма на еверолимус, което е дозозависимо в диапазона от 5 до 5 000 ng/ml, варира от 17% до 73%. Приблизително 20% от концентрацията на еверолимус в цяла кръв е съсредоточена в плазмата на болните от рак пациенти, приемащи еверолимус 10 mg/ден. Свързването с плазмените протеини е приблизително 74% както при здрави доброволци, така и при пациенти с умерено чернодробно увреждане. При пациенти с авансирани солидни тумори привидният V_d е 191 l в централния компартимент и 517 l в периферния компартимент.

Биотрансформация

Еверолимус е субстрат на CYP3A4 и Pgp. След перорален прием еверолимус е основният циркулиращ компонент в човешката кръв. Шест главни метаболита на еверолимус са били идентифицирани в човешка кръв, включващи три монохидрокси метаболита, два хидроксилирани продукта с отворен пръстен и конюгат на еверолимус с фосфатидилхолин. Тези метаболити са били идентифицирани и при животни по време на проучвания за токсичност и показват приблизително 100 пъти по-слаба активност от самия еверолимус. Следователно се счита, че на еверолимус се дължи по-голямата част от общата фармакологична активност.

Елиминиране

Средният перорален клирънс (CL/F) на еверолимус при 10 mg дневна доза при пациенти с авансирани солидни тумори е 24,5 l/h. Средният елиминационен полуживот е приблизително 30 часа.

Не са провеждани конкретни проучвания за екскреция при пациенти, болни от рак, обаче има данни от проучвания при трансплантирани пациенти. След прилагане на единична доза радиоактивно белязан еверолимус заедно с циклоспорин, 80% от радиоактивността се открива във фецеса, а 5% се екскретира в урината. Изходното лекарствено вещество не се установява в урината или фецеса.

Фармакокинетика в стационарно състояние

След прилагане на еверолимус при пациенти с авансирани солидни тумори, AUC_{0-t} в стационарно състояние е пропорционална на дозата в диапазона 5 до 10 mg дневна доза. Стационарно състояние се достига в рамките на 2 седмици. C_{max} е пропорционална на дозата между 5 и 10 mg. t_{max} настъпва 1 до 2 часа след прилагане на дозата. Има сигнификантна корелация между AUC_{0-t} и най-ниската концентрация преди прилагане на дозата в стационарно състояние.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на еверолимус са оценени по време на две проучвания, в които Afinitor таблетки се прилагат като единична перорална доза при 8 и 34 участници с нарушена чернодробна функция спрямо участници с нормална чернодробна функция.

В първото проучване средната AUC на еверолимус при 8-те индивида с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) е била два пъти по-висока от тази при 8-те индивида с нормална чернодробна функция.

Във второто проучване при 34 индивида с различна степен на увреждане на чернодробната функция, при сравнение с участниците с нормална чернодробна функция се наблюдава 1,6 пъти, 3,3 пъти и 3,6 пъти повишение на експозицията (т.е. AUC_{0-inf}) съответно при участниците с лека степен (клас А по Child-Pugh), умерена степен (клас В по Child-Pugh) и тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане.

Симулиране на фармакокинетиката при многократно прилагане подкрепя препоръките относно дозата при участници с чернодробно увреждане в зависимост от техния статус по Child-Pugh.

На базата на резултатите от двете проучвания се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

При популационен фармакокинетичен анализ при 170 пациенти с авансирани солидни тумори не е установено значимо влияние на креатининовия клирънс (25-178 ml/min) върху CL/F на еверолимус. Посттрансплантационното бъбречно увреждане (креатининов клирънс в диапазона 11-107 ml/min) не оказва влияние върху фармакокинетиката на еверолимус при трансплантирани пациенти.

Пациенти в старческа възраст

При популационна фармакокинетична оценка при болни от рак пациенти, не се установява значимо влияние на възрастта (27-85 години) върху пероралния клирънс на еверолимус.

Етнически групи

Пероралният клирънс (CL/F) е сравним при болни от рак пациенти, японци и бели, със сравнима чернодробна функция. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ CL/F е средно 20% по-висок при чернокожи трансплантирани пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на еверолимус е оценен при мишки, плъхове, минипрасета, маймуни и зайци. Главните таргетни органи са били мъжка и женска репродуктивна система (дегенерация на тестикуларните тубули, намалено количество сперма в епидидимите и атрофия на матката) при някои от видовете; бели дробове (повишен брой алвеоларни макрофаги) при плъхове и мишки; панкреас (дегранулация и вакуолизация на екзокринните клетки, съответно при маймуни и минипрасета и дегенерация на островните

клетки при маймуни); и очи (лентикуларно помътняване в областта на предния шев) само при плъхове. Незначителни промени в бъбреците са били наблюдавани при плъхове (екзацербация на свързания с възрастта липофусцин в тубулния епител, по-честа хидронефроза) и мишки (екзацербация на съществуващи лезии). Няма прояви на бъбречна токсичност при маймуни и минипрасета.

Еверолимус води до спонтанно обостряне на подлежащите заболявания (хроничен миокардит при плъхове, коксаки вирусна инфекция на плазмата и сърцето при маймуни, кокцидиална инфестация на гастроинтестиналния тракт при минипрасета, кожни лезии при мишки и маймуни). Тези находки като цяло се наблюдават при нива на системна експозиция в рамките на терапевтичната експозиция или по-високи, с изключение на находките при плъхове, които възникват при нива по-ниски от терапевтичната експозиция поради високата степен на разпределение в тъканите.

В проучване по отношение на фертилитета при мъжки плъхове, увреждане на тестикуларната морфология се наблюдава при дози 0,5 mg/kg и повече, а подвижността на сперматозоидите, броя на сперматозоидите и плазмените нива на тестостерон се понижават при 5 mg/kg, което води до понижаване на фертилитета при мъжките. Има данни за обратимост.

В проучвания за репродукцията при животни, не се наблюдава засягане на фертилитета при женските. Независимо от това, пероралното приложение на еверолимус при женски плъхове в доза $\geq 0,1$ mg/kg (приблизително 4% от AUC_{0-24h} при пациенти, приемащи дневна доза от 10 mg) води до повишаване на предимплантационните загуби.

Еверолимус преминава през плацентата и е токсичен за плода. При плъхове еверолимус причинява ембрио/фетотоксичност при системна експозиция под терапевтично ниво. Тя се проявява като смъртност или намалено тегло на плода. Честотата на скелетни вариации и малформации (напр. разцепване на стернума) се повишава при 0,3 и 0,9 mg/kg. При зайци ембриотоксичността се проявява като увеличен брой късни резорбции.

Проучванията за генотоксичност, покриващи съответни крайни точки за генотоксичност, не дават доказателства за кластогенна или мутагенна активност. Прилагането на еверолимус за период до 2 години не показва онкогенен потенциал при мишки и плъхове, при прилагане в най-високите дози, отговарящи съответно на 3,9 и 0,2 пъти очакваната клинична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бутилхидрокситолуен
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Кросповидон тип А
Безводна лактоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/полиамид/алуминий/PVC, съдържащ 10 таблетки.

Afinitor 2,5 mg таблетки

Опаковки, съдържащи 30 или 90 таблетки.

Afinitor 5 mg таблетки

Опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки.

Afinitor 10 mg таблетки

Опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Afinitor 2,5 mg таблетки

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg таблетки

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg таблетки

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 август 2009 г.

Дата на последно подновяване: 02 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 2,5 mg таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки
90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Afinitor 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 2,5 mg таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 5 mg таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки
30 таблетки
90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Afinitor 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 5 mg таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 10 mg таблетки
еверолимус

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 10 mg еверолимус.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки
30 таблетки
90 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Afinitor 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Afinitor 10 mg таблетки
еверолимус

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Afinitor 2,5 mg таблетки
Afinitor 5 mg таблетки
Afinitor 10 mg таблетки
еверолимус (everolimus)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Afinitor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Afinitor
3. Как да приемате Afinitor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Afinitor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Afinitor и за какво се използва

Afinitor е противораково лекарство, което съдържа активното вещество еверолимус. Еверолимус намалява кръвоснабдяването на тумора и забавя растежа и разпространението на раковите клетки.

Afinitor се използва за лечение на възрастни пациенти с:

- положителен за хормонални рецептори рак на гърдата в напреднал стадий при жени в постменопауза, при които други терапии (т.нар. нестероидни ароматазни инхибитори) вече не са в състояние да държат заболяването под контрол. Прилага се заедно с едно лекарство, наречено екземестан, стероиден ароматазен инхибитор, което се използва за хормонална противоракова терапия.
- тумори в напреднал стадий, наречени невроендокринни, които произхождат от стомаха, червата, белия дроб или панкреаса. Лекарството се прилага, ако туморите не подлежат на операция и не произвеждат свръхколичество специфични хормони или други свързани естествени вещества.
- рак на бъбрека в напреднал стадий (авансирал бъбречноклетъчен карцином), когато другите видове лечение (т.нар. “VEGF-прицелна терапия”) не са успели да спрат развитието на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Afinitor

Afinitor ще Ви бъде предписан само от лекар с опит в противораковото лечение. Следвайте внимателно всички указания на Вашия лекар. Те могат да се различават от общата информация, която се съдържа в тази листовка. Ако имате някакви въпроси относно Afinitor или защо Ви е бил предписан, попитайте Вашия лекар.

Не приемайте Afinitor

- ако сте алергични към еверолимус, подобни вещества като сиролимус или темсиролимус или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако мислите че може да сте алергични, помолете Вашия лекар за съвет.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Afinitor:

- ако имате проблеми с черния дроб или някога сте имали заболяване, което може да е засегнало черния Ви дроб. В такъв случай може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише различна доза Afinitor;
- ако имате диабет (високи нива на кръвна захар). Afinitor може да повиши нивата на кръвната захар и да влоши захарния диабет. Това може да доведе до необходимост от инсулиново лечение и/или лечение с перорални антидиабетни средства. Информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като прекомерна жажда или често уриниране;
- ако трябва да се ваксинирате докато приемате Afinitor;
- ако имате високи нива на холестерол. Afinitor може да повиши холестерола и/или другите масти в кръвта;
- ако наскоро сте претърпели голяма операция, или ако все още имате незараснала рана след операция. Afinitor може да повиши риска от възникване на проблеми, свързани със зарастването на раните;
- ако имате инфекция. Може да се наложи да лекувате инфекцията преди да започнете лечението с Afinitor;
- ако сте имали хепатит В, тъй като по време на лечението с Afinitor е възможно реактивиране на инфекцията (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”);
- ако сте преминали лъчелечение или Ви предстои лъчелечение.

Afinitor може също така:

- да отслаби Вашата имунна система. Поради тази причина е възможно да сте изложени на риск от развитие на инфекция, докато приемате Afinitor. Ако имате висока температура или други признаци на инфекция, консултирайте се с Вашия лекар. Някои инфекции могат да бъдат тежки и да доведат до смърт.
- да повлияе на Вашата бъбречна функция. По тази причина, докато приемате Afinitor, Вашият лекар ще проследява Вашата бъбречна функция.
- да причини задух, кашлица и висока температура.
- да причини развитието на афти и язви в устата. Може да се наложи Вашият лекар да прекъсне или да преустанови лечението с Afinitor. Може да е необходимо да проведете лечение с вода за уста, гел или други продукти. Някои води за уста и гелове могат да влошат язвите, не използвайте нещо преди да се консултирате с Вашия лекар. Вашият лекар може да поднови лечението с Afinitor със същата доза или с по-ниска доза.
- да причини усложнения от лъчелечение. Тежки усложнения от лъчелечението (като задух, гадене, диария, кожни обриви и разязвявания на устата, венците и гърлото), включително и фатални случаи, се наблюдават при някои пациенти, които приемат еверолимус едновременно с лъчелечение или които са приемали еверолимус скоро след като са преминали лъчелечение. В допълнение, съобщава се за т.нар. синдром на радиационна памет (включващ зачервяване на кожата или възпаление на белите дробове в областта, която преди е била подложена на лъчелечение) при пациенти, които са преминали лъчелечение в миналото.
Уведомете Вашия лекар, ако планирате да се подложите на лъчелечение в близко бъдеще или ако преди сте били подложени на лъчелечение.

Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

По време на лечението ще Ви се правят редовно кръвни тестове. С тях ще се проверява броят на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) в организма Ви, за да се види дали Afinitor няма някакъв нежелан ефект върху тези клетки. Кръвните тестове ще

се използват също така за проверка на Вашата бъбречна функция (ниво на креатинин), чернодробна функция (нива на трансминази) и за нивата на кръвната Ви захар и холестерола, тъй като те също могат да бъдат повлияни от Afinitor.

Деца и юноши

Afinitor не трябва да се прилага при деца и юноши (под 18-годишна възраст).

Други лекарства и Afinitor

Afinitor може да повлияе начина на действие на някои лекарства. Ако приемате и други лекарства по същото време като Afinitor, може да се наложи Вашият лекар да промени дозата на Afinitor или на другите лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Изброените вещества могат да повишат риска от нежелани реакции, свързани с Afinitor:

- кетоконазол, итраконазол, вориконазол или флуконазол и други антимикотици, използвани за лечение на гъбични инфекции;
- кларитромицин, телитромицин или еритромицин - антибиотици използвани за лечение на бактериални инфекции;
- ритонавир и други лекарства, използвани за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- верапамил или дилтиазем, използвани за лечение на сърдечни заболявания или високо кръвно налягане;
- дронедазон - лекарство, използвано за регулиране на сърдечната честота;
- циклоспорин - лекарство, използвано за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантирани органи от организма;
- иматиниб, използван за потискане на растежа на ракови клетки;
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) (като рамиприл), използвани за лечение на високо кръвно налягане и други сърдечносъдови проблеми;
- нефазодон, използван за лечение на депресия;
- канабидиол (използван при различни показания, включително за лечение на припадъци).

Изброените вещества могат да понижат ефективността на Afinitor:

- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза (ТБ);
- ефавиренц или невирапин - използват се за лечение на ХИВ инфекция/СПИН;
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) - билков продукт, използван за лечение на депресия и други състояния;
- дексаметазон - кортикостероид, използван за лечение на много различни заболявания, включително възпалителни или имунни проблеми;
- фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал и други антиепилептици, използвани за лечение на гърчове или пристъпи.

Тези лекарства трябва да се избягват по време на лечението с Afinitor. Ако приемате някое от тях е възможно Вашият лекар да Ви насочи към друго лекарство или да промени дозата на Afinitor.

Afinitor с храна и напитки

Избягвайте да консумирате грейпфрут и сок от грейпфрут, докато сте на лечение с Afinitor. Това може да повиши количеството Afinitor в кръвта, вероятно до вредно ниво.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Afinitor може да увреди плода и не се препоръчва по време на бременност. Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или ако мислите, че може да сте бременна. Вашият лекар ще Ви посъветва дали е подходящо да приемате това лекарство по време на бременността.

Жени, които потенциално могат да забременеят, трябва да използват високоефективни методи на контрацепция по време на лечението и в продължение на 8 седмици след приключване на лечението. Ако, въпреки взетите мерки, мислите, че е възможно да сте забременяла, попитайте Вашия лекар за съвет **преди** да продължите приема на Afinitor.

Кърмене

Afinitor може да увреди кърмачето. Не трябва да кърмите по време на лечението с Afinitor и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза Afinitor. Информирайте Вашия лекар, ако кърмите.

Женски фертилитет

Наблюдават се периоди на липса на месечен цикъл (аменорея) при някои жени, лекувани с Afinitor.

Afinitor може да окаже влияние върху женския фертилитет. Говорете с Вашия лекар, ако искате да имате деца.

Мъжки фертилитет

Afinitor може да засегне мъжкия фертилитет. Консултирайте се с Вашия лекар, ако искате да имате деца.

Шофиране и работа с машини

Ако се чувствате необичайно изморени (умората е много честа нежелана реакция), бъдете особено внимателни при шофиране или работа с машини.

Afinitor съдържа лактоза

Afinitor съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Afinitor

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 10 mg, приета веднъж дневно. Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Afinitor да приемате.

Ако имате проблеми с черния дроб, е възможно Вашият лекар да започне лечението с по-ниска доза на Afinitor (2,5, 5 или 7,5 mg на ден).

Ако получите някакви нежелани реакции, докато приемате Afinitor (вижте точка 4), е възможно Вашият лекар да намали дозата Ви или да спре лечението за кратък период от време или окончателно.

Приемайте Afinitor веднъж дневно, приблизително по едно и също време всеки ден, или винаги със или винаги без храна.

Гълтайте таблетката(ите) цяла(и) с чаша вода. Не дъвчете и не чупете таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза Afinitor

- Ако сте приели прекалено много Afinitor или някой друг случайно е взел от Вашите таблетки, консултирайте се с лекар или отидете незабавно в болница. Може да се нуждаете от спешно лечение.
- Вземете опаковката и тази листовка, за да е наясно лекарят, какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Afinitor

Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете следващата доза както е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на Afinitor

Не спирайте приема на Afinitor, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Afinitor и потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите някой от следните признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата, с червен обрив или подутини

Сериозните нежелани реакции на Afinitor включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повишена температура, втрисане (признаци на инфекция)
- Треска, кашлица, затруднено дишане, хрипове (признаци на възпаление на белия дроб, известно като пневмонит)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Прекомерна жажда, повишено отделяне на урина, повишен апетит със загуба на тегло, умора (признаци на диабет)
- Кървене (хеморагия), например в чревната стена
- Силно понижено отделяне на урина (признак на бъбречна недостатъчност)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Треска, кожен обрив, болка в ставите и възпаление, както и умора, загуба на апетит, гадене, жълтеница (пожълтяване на кожата), болка в горната дясна част на корема, светли изпражнения, тъмна урина (могат да бъдат признаци на повторно активиране на хепатит В вирусна инфекция)
- Задух, затруднено дишане в легнало положение, оток на стъпалата или краката (признаци на сърдечна недостатъчност)
- Оток и/или болка в единия крак, обикновено в пресеца, зачервяване или затопляне на кожата в засегнатата област (признаци на запушване на кръвоносен съд (вена) на крака, предизвикано от кръвен съсирек)
- Внезапна поява на задух, гръдна болка или кръвохрак (потенциални признаци на белодробна емболия, състояние, което възниква при запушване на една или повече белодробни артерии)
- Силно намаляване на количеството на отделената урина, оток на краката, чувство на обърканост, болка в гърба (признаци на остра бъбречна недостатъчност)
- Обрив, сърбеж, уртикария, затруднено дишане или преглъщане, замаяност (признаци на сериозна алергична реакция, известна също като свръхчувствителност)

Редки (*могат да засегнат до 1 на 1 000 души*)

- Задух или учестено дишане (признаци на респираторен дистрес синдром)

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, информирайте Вашия лекар незабавно, тъй като е възможно да имат животозастрашаващи последствия.

Другите възможни нежелани реакции на Afinitor включват:

Много чести (*могат да засегнат повече от 1 на 10 души*)

- Повишени нива на кръвната захар (хипергликемия)
- Загуба на апетит
- Нарушение на вкуса (дисгеузия)
- Главоболие
- Кървене от носа (епистаксис)
- Кашлица
- Язви в устата
- Стомашен дискомфорт, включващ гадене или диария
- Кожен обрив
- Сърбеж (пруритус)
- Усещане за слабост и умора
- Умора, задух, замаяност, бледа кожа, признаци на нисък брой на червените кръвни клетки (анемия)
- Отичане на ръцете, дланите, стъпалата, глезените или други части на тялото (признаци на оток)
- Загуба на тегло
- Високи нива на липидите (мазнини) в кръвта (хиперхолестеролемия)

Чести (*могат да засегнат до 1 на 10 души*)

- Спонтанно кървене или образуване на синини (признаци на нисък брой на тромбоцитите, известно също като тромбоцитопения)
- Задух (диспнея)
- Жажда, намалено отделяне на урина, тъмна урина, суха зачервена кожа, раздразнителност (признаци на дехидратация)
- Безсъние (инсомния)
- Главоболие, замаяност (признаци на високо кръвно налягане, известно също като хипертония)
- Подуване на част или на цялата Ви ръка (включително пръстите) или крак (включително пръстите на крака), чувство за тежест, ограничаване на движенията, дискомфорт (възможни симптоми на лимфедем)
- Треска, зачервено гърло, язви в устата вследствие на инфекция (признаци на намален брой на белите кръвни клетки, левкопения, лимфопения и/или неутропения)
- Треска
- Възпаление на лигавицата на устата, стомаха, червата
- Сухота в устата
- Киселини (диспепсия)
- Повръщане
- Затруднено преглъщане (дисфагия)
- Коремна болка
- Акне
- Обрив и болка в областта на дланите на ръцете или глезените на краката (синдром ръка-крак)
- Зачервяване на кожата (еритем)
- Болки в ставите
- Болка в устата
- Нарушения на менструацията, като нередовен цикъл

- Високи нива на липидите (мазнини) в кръвта (хиперлипидемия, повишени триглицериди)
- Ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- Ниски нива на фосфат в кръвта (хипофосфатемия)
- Ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия)
- Суха кожа, белене на кожата, кожни лезии
- Нарушения на ноктите, чупене на ноктите
- Лек косопад
- Отклонения в резултатите от чернодробните кръвни тестове (повишаване на аланин и аспартат аминотрансферазата)
- Отклонения в резултатите от бъбречните кръвни тестове (повишен креатинин)
- Оток на клепача
- Белтък в урината

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Слабост, спонтанно кървене или образуване на синини и чести инфекции, със симптоми като треска, втрисане, зачервено гърло или язви в устата (признаци на нисък брой на кръвните клетки, известно също като панцитопения)
- Загуба на вкус (агеузия)
- Кръвохрак (хемоптиза)
- Нарушения на менструацията, като липса на цикъл (аменорея)
- По-често отделяне на урина през деня
- Гръдна болка
- Нарушено зарастване на рани
- Горещи вълни
- Секреция от окото със сърбеж, зачервяване, зачервени очи (конюнктивит)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Умора, задух, замаяност, бледа кожа (признаци на нисък брой на червените кръвни клетки, възможно е да се дължи на един вид анемия, наречена чиста аплазия на червените кръвни клетки)
- Оток на лицето, в областта на очите, устата и вътрешността на устата и/или гърлото, както и на езика, и затруднено дишане или преглъщане (известно също като ангиоедем), може да са признаци на алергична реакция

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Реакция в областта на предходно извършено лъчелечение, напр., зачервяване на кожата или възпаление на белите дробове (т. нар. синдром на радиационна памет)
- Влошаване на нежеланите реакции от лъчелечението

Ако тези нежелани реакции станат тежки, моля информирайте Вашия лекар и/или фармацевт. Повечето от нежеланите реакции са леки до умерени по тежест и обикновено изчезват при прекъсване на лечението за няколко дни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Afinitor

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
- Отворете блистера непосредствено преди да приемете таблетките.
- Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или показва признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Afinitor

- Активно вещество: еверолимус.
 - Всяка таблетка Afinitor 2,5 mg съдържа 2,5 mg еверолимус.
 - Всяка таблетка Afinitor 5 mg съдържа 5 mg еверолимус.
 - Всяка таблетка Afinitor 10 mg съдържа 10 mg еверолимус.
- Други съставки: бутилхидрокситолуен, магнезиев стеарат, лактоза монохидрат, хипромелоза, кросповидон тип А и безводна лактоза.

Как изглежда Afinitor и какво съдържа опаковката

Afinitor 2,5 mg таблетки са бели до бледожълтеникави, продълговати таблетки, гравирани с “LCL” от едната страна и “NVR” от другата.

Afinitor 5 mg таблетки са бели до бледожълтеникави, продълговати таблетки, гравирани с “5” от едната страна и “NVR” от другата.

Afinitor 10 mg таблетки са бели до бледожълтеникави, продълговати таблетки, гравирани с “UNE” от едната страна и “NVR” от другата.

Afinitor 2,5 mg се предлага в блистери, съдържащи 30 или 90 таблетки.

Afinitor 5 mg и Afinitor 10 mg се предлагат в блистери, съдържащи 10, 30, или 90 таблетки. Не всички видове опаковки и концентрации могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>