

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Afinitor 2,5 mg tablety
Afinitor 5 mg tablety
Afinitor 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Afinitor 2,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje everolimusum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 74 mg laktózy.

Afinitor 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 149 mg laktózy.

Afinitor 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje everolimusum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 297 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Afinitor 2,5 mg tablety

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety o přibližné délce 10,1 mm a šířce 4,1 mm, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým „LCL“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Afinitor 5 mg tablety

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety o přibližné délce 12,1 mm a šířce 4,9 mm, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým „5“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Afinitor 10 mg tablety

Bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety o přibližné délce 15,1 mm a šířce 6,0 mm, se zkosenými hranami bez půlicí rýhy s vyrytým „UHE“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hormonálně pozitivní pokročilý karcinom prsu

Afinitor je v kombinaci s exemestanem indikován k léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2/neu negativním pokročilým karcinomem prsu bez symptomatického viscerálního postižení s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě nesteroidním inhibítorem aromatáz.

Pankreatické neuroendokrinní tumory

Afinitor je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře nebo středně diferencovaných pankreatických neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění.

Gastrointestinální nebo plicní neuroendokrinní tumory

Afinitor je indikován k léčbě neresekovatelných nebo metastazujících, dobře diferencovaných (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčních gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů u dospělých pacientů s progresí onemocnění (viz body 4.4 a 5.1).

Renální karcinom

Afinitor je indikován k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba Afinitorem má být zahájena a kontrolována pouze lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorové terapie.

Dávkování

Pro různé dávkovací režimy je Afinitor dostupný ve formě tablet o síle 2,5 mg, 5 mg a 10 mg.

Doporučená dávka je 10 mg everolimu jednou denně. Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

V případě vynechání dávky nemá pacient užít vynechanou dávku dodatečně, ale má užít příští předepsanou dávku v obvyklou dobu.

Úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Zvládnutí závažných a/nebo netolerovatelných suspektních nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky a/nebo dočasné přerušení léčby Afinitorem. Při výskytu nežádoucích účinků stupně 1 není úprava dávky obvykle vyžadována. Pokud je nutné dávku snížit, doporučená dávka je 5 mg denně a nesmí být nižší než 5 mg denně.

Tabulka 1 shrnuje doporučené úpravy dávkování pro specifické nežádoucí účinky (viz také bod 4.4).

Tabulka 1 Doporučené úpravy dávkování Afinitoru

Nežádoucí účinek	Závažnost ¹	Úprava dávky přípravku Afinitor
Neinfekční pneumonitida	Stupeň 2	Zvažte přerušení léčby, dokud se příznaky nezlepší na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně. Ukončete léčbu, pokud nedojde k zotavení během 4 týdnů.
	Stupeň 3	Přerušte léčbu, dokud se příznaky nezlepší na stupeň ≤1. Zvažte znovuzahájení léčby dávkou 5 mg denně. Pokud se znovu objeví toxicita na stupni 3, zvažte ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Stomatitida	Stupeň 2	Dočasně přerušte podávání až do zotavení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou. Pokud se stomatitida objeví znovu na stupni 2, přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 3	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Jiné nehematologické toxicity (s výjimkou metabolických příhod)	Stupeň 2	Pokud je toxicita tolerovatelná, není vyžadovaná úprava dávky. Pokud je toxicita netolerovatelná, přerušte dočasně léčbu do zlepšení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 2, přerušte léčbu až do zlepšení na stupeň ≤1. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 3	Dočasně přerušte léčbu až do zotavení na stupeň ≤1. Zvažte znovuzahájení léčby dávkou 5 mg denně. Pokud se toxicita znovu objeví na stupni 3, zvažte ukončení léčby.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Metabolické příhody (např. hyperglykemie, dyslipidemie)	Stupeň 2	Není vyžadována úprava dávky.
	Stupeň 3	Dočasně přerušte podávání. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
Trombocytopenie	Stupeň 2 (<75≥50x10 ⁹ /l)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou.
	Stupně 3 & 4 (<50x10 ⁹ /l)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
Neutropenie	Stupeň 2 (≥1x10 ⁹ /l)	Není vyžadována úprava dávky.
	Stupeň 3 (<1≥0,5x10 ⁹ /l)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Zahajte znovu léčbu stejnou dávkou.
	Stupeň 4 (<0,5x10 ⁹ /l)	Dočasně přerušte podávání do zotavení na stupeň ≤2 (≥1x10 ⁹ /l). Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
Febrilní neutropenie	Stupeň 3	Dočasně přerušte dávky do zotavení na stupeň ≤2 (≥1,25x10 ⁹ /l) bez horečky. Zahajte znovu léčbu dávkou 5 mg denně.
	Stupeň 4	Ukončete léčbu.
¹ Stupnice založená na terminologii „National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0”		

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥65 let)

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

- Lehká porucha funkce jater (Child-Pugh A) - doporučená dávka je 7,5 mg denně.
- Středně těžká porucha funkce jater (Child-Pugh B) - doporučená dávka je 5 mg denně.
- Těžká porucha funkce jater (Child-Pugh C) - Afinitor je doporučen pouze v případě, kdy očekávaný prospěch z léčby převáží míru rizika. V tomto případě nesmí být překročena dávka 2,5 mg denně.

Pokud se během léčby změní stav funkce jater pacienta (Child-Pugh), má dojít k úpravě dávky (viz také body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Afinitoru u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Afinitor se podává perorálně jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu, důsledně buď vždy s jídlem, nebo vždy bez jídla (viz bod 5.2). Afinitor tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Tablety se nesmí kousat nebo drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné deriváty rapamycinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neinfekční pneumonitida

Neinfekční pneumonitida je skupinový účinek derivátů rapamycinu, včetně everolimu. Neinfekční pneumonitida (včetně intersticiálního plicního onemocnění) byla často hlášena u pacientů užívajících Afinitor (viz bod 4.8). Některé případy byly závažné a ve vzácných případech fatální. O diagnóze neinfekční pneumonitidy se má uvažovat u pacientů s přítomností nespecifických respiračních známek a příznaků, jako jsou hypoxie, pleurální výpotek, kašel nebo dušnost, a u kterých byly odpovídajícími vyšetřeními vyloučeny infekce, nádorová onemocnění a jiné nemedicínské příčiny. Při diferenciální diagnóze neinfekční pneumonitidy (viz "Infekce" níže) mají být vyloučeny oportunní infekce, jako je pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP). Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili výskyt jakýchkoli nových respiračních příznaků nebo jejich zhoršení.

Pacienti, u kterých se rozvinou radiologické změny připomínající neinfekční pneumonitidu a mají málo příznaků nebo žádné příznaky, mohou pokračovat v léčbě Afinitorem bez úpravy dávkování. Jestliže jsou příznaky středně těžké (stupeň 2) nebo těžké (stupeň 3), může být indikováno použití kortikosteroidů až do ústupu klinických příznaků.

U pacientů, kteří užívají kortikosteroidy k léčbě neinfekční pneumonitidy, má být zvažována profylaxe PJP/PCP.

Infekce

Everolimus má imunosupresivní vlastnosti a pacienti mohou být náchylnější k bakteriálním, mykotickým, virovým nebo protozoárním infekcím, včetně infekcí oportunními patogeny (viz

bod 4.8). U pacientů užívajících Afinitor byly popsány lokalizované a systémové infekce zahrnující pneumonie, jiné bakteriální infekce, invazivní mykotické infekce, např. aspergilózy, kandidózy nebo PJP/PCP a virové infekce včetně reaktivace virové hepatitidy B. Některé z těchto infekcí byly závažné (např. vedly k sepsi, respiračnímu nebo jaternímu selhání) a občas fatální.

Lékaři i pacienti si mají být vědomi zvýšeného rizika infekcí při léčbě Afinitorem. Již dříve existující infekce mají být přiměřeně léčeny a zcela vyléčeny před zahájením léčby Afinitorem. Během léčby Afinitorem je nutná ostražitost k projevům a příznakům infekce, a pokud byla diagnostikována infekce, musí se okamžitě zavést vhodná léčba a je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby Afinitorem.

Jestliže je diagnostikována systémová invazivní mykotická infekce, musí být léčba Afinitorem okamžitě a trvale zastavena a musí být zahájena vhodná antimykotická terapie.

U pacientů, kteří užívali everolimus, byly hlášeny případy PJP/PCP, některé s fatálními následky. PJP/PCP mohou být spojeny s konkomitantním podáváním kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků. Při konkomitantním podávání kortikosteroidů nebo jiných imunosupresivních přípravků má být zvážena profylaxe PJP/PCP.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s everolimem byly pozorovány hypersenzitivní reakce, které se projevují příznaky, jako je mimo jiné anafylaxe, dušnost, zrudnutí, bolest na hrudi nebo angioedém (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) (viz bod 4.3).

Současné užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) mají zvýšené riziko angioedému (například otok dýchacích cest nebo jazyka s respiračními poruchami nebo bez nich) (viz bod 4.5).

Stomatitida

Stomatitida, včetně ulcerací a mukozitidy v dutině ústní, je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených Afinitorem (viz bod 4.8). Stomatitida se většinou vyskytuje v prvních 8 týdnech léčby. Jednoramenná studie u postmenopauzálních pacientek s nádorem prsu léčených Afinitorem a exemestanem ukázala, že orální roztok kortikosteroidu bez alkoholu, podávaný jako ústní voda během prvních 8 týdnů léčby, může snižovat výskyt a závažnost stomatitidy (viz bod 5.1). Léčba stomatitidy může proto zahrnovat profylaktické a/nebo terapeutické použití topické léčby v podobě orálního roztoku kortikosteroidu bez alkoholu k výplachu úst. Nemají se však používat přípravky obsahující alkohol, peroxid vodíku, deriváty jódu a mateřídoušky, protože by mohlo dojít k exacerbaci stavu. Doporučuje se sledování a léčba mykotických infekcí, zvláště u pacientů léčených přípravky na bázi steroidů. Antimykotika se nemají použít, pokud není mykotická infekce diagnostikována (viz bod 4.5).

Případy selhání ledvin

U pacientů léčených Afinitorem byly pozorovány případy selhání ledvin (včetně akutního selhání ledvin), některé s fatálními následky (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat funkci ledvin, a to zejména u pacientů s dalšími rizikovými faktory, které by mohly také poškodit funkci ledvin.

Laboratorní vyšetření a monitorování

Funkce ledvin

Bylo hlášeno zvýšení sérového kreatininu, které bylo obvykle lehké, a proteinurie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby Afinitorem a pak pravidelně během léčby se doporučuje sledovat funkce ledvin, včetně stanovení hladiny močovinového dusíku v krvi (BUN- blood urea nitrogen), proteinů v moči a sérového kreatininu.

Glukóza v krvi

Byla hlášena hyperglykemie (viz bod 4.8). Doporučuje se monitorovat sérové hladiny glukózy nalačno před zahájením léčby Afinitorem a poté pravidelně v jejím průběhu. Častější sledování se doporučuje při souběžném podávání Afinitoru s jinými léčivými přípravky, které mohou indukovat hyperglykemií. Pokud je to možné, má být před zahájením léčby Afinitorem u pacienta dosaženo optimální kompenzace glykemie.

Lipidy v krvi

Byla hlášena dyslipidemie (zahrnující hypercholesterolemii a hypertriglyceridemii). Před zahájením léčby Afinitorem se doporučuje sledování hladin cholesterolu a triglyceridů v krvi a po zahájení léčby se doporučuje periodické sledování spolu se zavedením příslušné farmakologické terapie.

Hematologické parametry

Bylo hlášeno snížení hladiny hemoglobinu, počtu lymfocytů, neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). Před zahájením léčby Afinitorem a následně pak i pravidelně v jejím průběhu se doporučuje monitorovat kompletní krevní obraz.

Funkční karcinoidy

V randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii u pacientů s funkčními karcinoidy byla porovnávána léčba Afinitorem a depotním oktreotidem s placebem a depotním oktreotidem. Ve studii nebylo dosaženo primárního cílového parametru účinnosti (přežití bez progresu [PFS]) a celkové přežití (OS) hodnocené v interim analýze bylo numericky příznivější ve větvi s placebem a oktreotidem. U pacientů s funkčními karcinoidy tedy nebyla bezpečnost a účinnost stanovena.

Prognostické faktory u gastrointestinálních nebo plicních neuroendokrinních tumorů

U pacientů s nefunkčním gastrointestinálním nebo plicním neuroendokrinním tumorem a s dobrými prognostickými vstupními faktory (např. primární nádor v ileu a normální hodnota chromograninu A či bez kostního postižení) je třeba před zahájením léčby přípravkem Afinitor individuálně posoudit přínosy a rizika léčby. Existují omezené důkazy o přínosech PFS u podskupiny pacientů s primárním původem nádoru v ileu (viz bod 5.1).

Interakce

Afinitor se nemá podávat souběžně s inhibitory a induktory CYP3A4 a/nebo nespecifickými efluxními pumpami P-glykoproteinu (PgP). Pokud se nelze vyhnout současnému podání středně silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 a/nebo PgP, je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Úpravu dávky Afinitoru lze zvážit podle odhadnuté AUC (viz bod 4.5).

Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4/PgP vede k výrazně zvýšeným koncentracím everolimu v plazmě (viz bod 4.5). V současné době nejsou k dispozici údaje, které by doporučily dávkování v tomto případě. Z tohoto důvodu se souběžná léčba Afinitorem a silnými inhibitory nedoporučuje.

Při užívání Afinitoru v kombinaci s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem je zapotřebí opatrnosti z důvodu potenciálních lékových interakcí. Pokud je Afinitor užíván s perorálně podávanými substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, chinidin nebo deriváty námelových alkaloidů), má být pacient sledován s ohledem na možný výskyt nežádoucích účinků popsanych v informacích o přípravku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

Expozice everolimu byla zvýšená u pacientů s lehkou (Child-Pugh A), středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se doporučuje užívat Afinitor, pouze pokud potenciální prospěch z léčby převáží možná rizika (viz body 4.2 a 5.2).

V současné době nejsou dostupné žádné klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti, které by podpořily doporučení úpravy dávkování pro zvládání nežádoucích účinků u pacientů s poruchou funkce jater.

Očkování

Během léčby Afinitorem nemají být k očkování použity živé vakcíny (viz bod 4.5).

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Komplikace při hojení ran

Porucha hojení ran je skupinovým účinkem derivátů rapamycinu, včetně everolimu. Proto je třeba dbát opatrnosti, pokud je Afinitor užíván v období okolo operace.

Komplikace při radiační terapii

V případech, kdy byl everolimus užíván během radiační terapie nebo krátce po ní, byly hlášeny závažné a těžké radiační reakce (jako je radiační ezofagitida, radiační pneumonitida a radiační poškození kůže), včetně fatálních případů. U pacientů užívajících everolimus v blízkém časovém sledu s radiační terapií je kvůli zesílení radiační toxicity nutná opatrnost.

Následně byl u pacientů léčených everolimem, kteří dříve prošli radiační terapií, hlášený radiační recall syndrom (RRS). V případě výskytu RRS má být zváženo přerušení nebo ukončení léčby everolimem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Everolimus je substrátem pro CYP3A4 a také substrátem a středně silným inhibitorem PgP. Proto mohou být absorpce a následné vylučování everolimu ovlivněny látkami působícími na CYP3A4 a/nebo PgP. *In vitro* je everolimus kompetitivním inhibitorem CYP3A4 a smíšeným inhibitorem CYP2D6.

Znamé a teoretické interakce s vybranými inhibitory a induktory CYP3A4 a PgP jsou uvedené níže v tabulce 2.

Inhibitory CYP3A4 a PgP zvyšující koncentrace everolimu

Látky, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo PgP, mohou zvyšovat koncentrace everolimu v krvi snížením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

Induktory CYP3A4 a PgP snižující koncentrace everolimu

Látky, které jsou induktory CYP3A4 nebo PgP, mohou snižovat koncentrace everolimu v krvi zvýšením metabolismu nebo efluxu everolimu z intestinálních buněk.

Tabulka 2 Účinky jiných léčivých látek na everolimus

Léčivá látka dle interakce	Interakce – Změna AUC/C _{max} everolimu Geometrický průměr (sledované rozmezí)	Doporučení k současnému podávání
Silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑ 15,3násobná (rozmezí 11,2-22,5) C _{max} ↑ 4,1násobná (rozmezí 2,6-7,0)	Souběžná léčba Afinitorem a silnými inhibitory není doporučena.
Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazné zvýšení koncentrací everolimu.	
Telithromycin, klarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, sachinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Středně silné inhibitory CYP3A4/PgP		
Erythromycin	AUC ↑ 4,4násobná (rozmezí 2,0-12,6) C _{max} ↑ 2,0násobná (rozmezí 0,9-3,5)	Pokud nelze vyloučit souběžnou léčbu se středně silnými inhibitory CYP3A4 nebo PgP, je třeba dbát opatrnosti. Pokud je u pacientů potřebné současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 nebo PgP, má se zvážit snížení dávky na 5 mg denně nebo 2,5 mg denně. Nicméně nejsou dostupné klinické údaje spojené s touto úpravou dávky. Doporučené úpravy dávky nemusí být optimální pro všechny jedince z důvodu variability pacientů. Proto se doporučuje bedlivé sledování nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.4). Při ukončení podávání středně silného inhibitoru zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 2 až 3 dní (průměrná doba eliminace pro většinu běžně užívaných středně silných inhibitorů) před návratem dávky Afinitoru na dávku používanou před zahájením souběžné léčby.
Imatinib	AUC ↑ 3,7násobná C _{max} ↑ 2,2 násobná	
Verapamil	AUC ↑ 3,5násobná (rozmezí 2,2-6,3) C _{max} ↑ 2,3násobná (rozmezí 1,3-3,8)	
Cyklosporin perorální podání	AUC ↑ 2,7násobná (rozmezí 1,5-4,7) C _{max} ↑ 1,8násobná (rozmezí 1,3-2,6)	
Kanabidiol (inhibitor PgP)	AUC ↑ 2,5násobná C _{max} ↑ 2,5násobná	
Flukonazol	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici.	
Diltiazem		
Dronedaron		
Amprenavir, fosamprenavir	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozice.	
Grapefruitový džus nebo jiné potraviny ovlivňující CYP3A4/PgP	Nebylo studováno. Lze očekávat zvýšenou expozici (účinky se mohou výrazně lišit).	

Silné a středně silné induktory CYP3A4/PgP		
Rifampicin	AUC ↓ 63 % (rozmezí 0-80 %) C _{max} ↓ 58 % (rozmezí 10-70 %)	Vyvarujte se souběžné léčbě silnými induktory CYP3A4. Pokud je u pacientů potřebné souběžné podávání silných induktorů CYP3A4, má se zvážit zvýšení dávky Afinitoru z 10 mg denně až na 20 mg denně postupným zvyšováním dávky po 5 mg nebo méně čtvrtý a osmý den od počátku podávání induktoru. Tato dávka Afinitoru je predikována k vyrovnání AUC na rozmezí pozorované bez induktorů. Nicméně klinické údaje spojené s touto úpravou dávkování nejsou k dispozici. Pokud je léčba induktorem přerušena, zvažte vymývací periodu po dobu nejméně 3 až 5 dní (dostatečná doba pro výraznou enzymovou deindukci) před návratem dávky Afinitoru na dávku používanou před zahájením souběžné léčby.
Dexamethason	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Efavirenz, nevirapin	Nebylo studováno. Lze očekávat sníženou expozici.	
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nebylo studováno. Lze očekávat výrazně sníženou expozici.	Během léčby everolimem se nemají užívat přípravky obsahující třezalku tečkovanou.

Látky, jejichž koncentrace v plazmě může být everolimem pozměněna

Na základě *in vitro* výsledků je nepravděpodobné, že systémové koncentrace dosažené po perorálním podání denní dávky 10 mg způsobují inhibici PgP, CYP3A4 a CYP2D6. Nelze však vyloučit inhibici CYP3A4 a PgP ve střevě. Studie interakcí u zdravých dobrovolníků prokázala, že při souběžném podávání perorální dávky midazolamu, citlivého modelového substrátu CYP3A, s everolimem došlo ke 25% zvýšení C_{max} midazolamu a 30% zvýšení AUC_(0-inf) midazolamu. Tento účinek je pravděpodobně způsoben inhibicí intestinálního CYP3A4 everolimem. Everolimus může ovlivnit biologickou dostupnost souběžně perorálně podávaných substrátů CYP3A4. Nicméně nelze očekávat klinicky významný vliv na expozici systémově podávaných substrátů CYP3A4 (viz bod 4.4).

Souběžné podávání everolimu a depotního oktreotidu zvýšilo C_{min} oktreotidu s geometrickým poměrem (everolimus/placebo) 1,47. Klinicky významné ovlivnění účinku everolimu u pacientů s pokročilými neuroendokrinními tumory nemohlo být stanoveno.

Souběžné podávání everolimu a exemestanu zvýšilo C_{min} exemestanu o 45 % a C_{2h} exemestanu o 64 %. Nicméně korespondující hladiny estradiolu v ustáleném stavu (4 týdny) se v obou ramenech léčby vzájemně neodlišovaly. U pacientek s hormonálně pozitivním pokročilým karcinomem prsu užívajících kombinovanou léčbu nebylo zjištěno zvýšení výskytu nežádoucích účinků spojených s exemestanem. Zvýšení hladin exemestanu nemá pravděpodobně vliv na účinnost nebo bezpečnost léčby.

Současné užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)

Pacienti současně užívající ACE inhibitory (např. ramipril) mají zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Očkování

Imunitní odpověď na očkování může být ovlivněna, a proto může být očkování během léčby přípravkem Afinitor méně účinné. V průběhu léčby Afinitorem se nemají k očkování používat živé vakcíny (viz bod 4.4). Příkladem živých vakcín jsou: intranazální vakcína proti chřipce, vakcíny proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, perorální vakcína proti dětské obrně, BCG (Bacil Calmette-Guérin) vakcína, vakcína proti žluté zimnici, neštovicím a TY21 proti tyfu.

Radioterapie

U pacientů, kteří užívali everolimus, bylo hlášeno zesílení toxicity při radiační léčbě (viz body 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a ještě 8 týdnů po ukončení léčby everolimem vysoce účinnou antikoncepci (např. perorální, injekční nebo hormonální implantační metodu kontroly početí bez estrogeneru, progesteronovou antikoncepci, hysterektomii, podvaz vejcovodů, úplnou sexuální abstinenci, bariérové metody, nitroděložní tělísko [IUD – intrauterine device] a/nebo ženskou/mužskou sterilizaci). Pacientům mužského pohlaví není nutné zakazovat snahy o početí.

Těhotenství

Príslušné údaje o použití everolimu u těhotných žen nejsou dostupné. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně embryotoxicity a fetotoxicity (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Everolimus se nedoporučuje podávat těhotným ženám ani ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je everolimus vylučován do lidského mateřského mléka. Bylo však zjištěno, že everolimus a/nebo jeho metabolity snadno přestupují do mléka potkaních samic (viz bod 5.3). Proto ženy, které užívají everolimus, nemají během léčby a 2 týdny po poslední dávce kojit.

Fertilita

Potenciál everolimu způsobit neplodnost u mužů a žen není známý, nicméně u pacientek byla pozorována amenorea (sekundární amenorea a jiné nepravidelnosti menstruačního cyklu) a přidružená nerovnováha luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). Z neklinických studií vyplývá, že fertilita mužů a žen může být léčbou everolimem snížena (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Afinitor má zanedbatelný nebo malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, aby při řízení a obsluze strojů dbali zvýšené opatrnosti, pokud se u nich během léčby Afinitorem objeví únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil je založen na poolovaných datech od 2879 pacientů léčených Afinitorem v jedenácti klinických studiích: pěti randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III a šesti otevřených studiích fáze I a fáze II spojených se schválenými indikacemi.

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt $\geq 1/10$) z poolovaných bezpečnostních dat byly (v sestupném pořadí): stomatitida, vyrážka, únava, průjem, infekce, nauzea, snížená chuť k jídlu, anémie, dysgeuzie, pneumonitida, periferní edém, hyperglykemie, astenie, pruritus, snížená tělesná hmotnost, hypercholesterolemie, epistaxe, kašel a bolest hlavy.

Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3-4 (výskyt $\geq 1/100$ až $< 1/10$) byly stomatitida, anémie, hyperglykemie, infekce, únava, průjem, pneumonitida, astenie, trombocytopenie, neutropenie, dušnost, proteinurie, lymfopenie, hemoragie, hypofosfatemie, vyrážka, hypertenze, pneumonie, zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) a diabetes mellitus. Stupně odpovídají stupnici CTCAE verze 3.0 a 4.03.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 3 uvádí kategorie četností nežádoucích účinků hlášených v poolovaných analýzách s ohledem na hodnocení bezpečnosti. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích

Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce ^{a *}
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Anémie
Časté	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, lymfopenie
Méně časté	Pancytopenie
Vzácné	Aplazie erytrocytů
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie, hypercholesterolemie
Časté	Hypertriglyceridemie, hypofosfatemie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, hypokalemie, dehydratace, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	
Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Dysgeuzie, bolest hlavy
Méně časté	Ageuzie
Poruchy oka	
Časté	Edém očních víček
Méně časté	Konjunktivitida
Srdeční poruchy	
Méně časté	Městnavé srdeční selhání
Cévní poruchy	
Časté	Hemoragie ^b , hypertenze, lymfedém ^g
Méně časté	Zrudnutí, hluboká žilní trombóza

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Pneumonitida ^c , epistaxe, kašel
Časté	Dušnost
Méně časté	Hemoptýza, plicní embolie
Vzácné	Syndrom akutní dechové tísně
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Stomatitida ^d , průjem, nauzea
Časté	Zvracení, sucho v ústech, bolest břicha, slizniční zánět, bolest v ústech, dyspepsie, dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Vyrážka, svědění
Časté	Suchá kůže, onemocnění nehtů, mírná alopecie, akné, erytém, onychoklaze, palmoplantární erytrodysestezie (syndrom ruka-noha), kožní exfoliace, kožní léze
Vzácné	Angioedém*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Proteinurie*, zvýšená hladina kreatininu v krvi, selhání ledvin*
Méně časté	Zvýšený denní výdej moči, akutní selhání ledvin*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Nepravidelný menstruační cyklus ^e
Méně časté	Amenorea ^{e*}
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, astenie, periferní otoky
Časté	Pyrexie
Méně časté	Nekardiální bolest na hrudi, porucha hojení ran
Vyšetření	
Velmi časté	Úbytek tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo ^f	Radiační recall syndrom, zesílení radiační reakce
* Viz také bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ ^a Zahrnuje všechny reakce třídy orgánových systémů „infekce a infestace“ včetně (častých) pneumonie, infekce močových cest; (méně častých) bronchitida, herpes zoster, sepse, absces a ojedinělé případy oportunních infekcí [například aspergilóza, kandidóza, PJP/PCP a hepatitida B (viz také bod 4.4)] a (vzácně) virová myokarditida ^b Zahrnuje odlišné typy krvácení z různých míst, které nejsou uvedené individuálně ^c Včetně (velmi častých) pneumonitidy, (častých) intersticiálního plicního onemocnění, infiltrace plic a (vzácných) plicní alveolární hemoragie, plicní toxicity a alveolitidy ^d Včetně (velmi častých) stomatitidy, (častých) aftózní stomatitidy, ulcerací úst a jazyka a (méně častých) glositidy, glositidy ^e Četnost založená na skupině žen ve věku od 10 do 55 let v poolovaných datech ^f Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh ^g Nežádoucí účinek byl stanoven na základě postmarketingových hlášení. Frekvence byla stanovena na základě souhrnného hodnocení bezpečnosti v onkologických studiích.	

Popis vybraných nežádoucích reakcí

V klinických studiích a v postmarketingových spontánních hlášeních bylo použití everolimu spojeno s vážnými případy reaktivace hepatitidy B, včetně fatálních následků. Reaktivace infekce je očekávaný účinek během období imunosuprese.

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy selhání ledvin (včetně případů s fatálními následky) a proteinurie. Doporučuje se sledovat funkce ledvin (viz bod 4.4).

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy amenorey (sekundární amenorhea a jiné nepravidelnosti menstruačního cyklu).

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl everolimus spojován s případy PJP/PCP, některé měly fatální následky (viz bod 4.4).

V klinických studiích a ve spontánních postmarketingových hlášeních byl hlášen angioedém při konkomitantním podávání ACE inhibitorů i při léčbě bez konkomitantního podávání ACE inhibitorů (viz bod 4.4).

Starší pacienti

V poolované analýze s ohledem na hodnocení bezpečnosti bylo 37 % pacientů léčených Afinitorem ve věku 65 let a starších. Počet pacientů s nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby přípravkem byl vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších (20 % oproti 13 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k ukončení léčby, byly pneumonitida (zahrnující intersticiální plicní onemocnění), stomatitida, slabost a dušnost.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Hlášené zkušenosti s předávkováním u lidí jsou velmi omezené. Jednotlivé dávky až do 70 mg byly podávány s přijatelnou akutní tolerabilitou. U všech případů předávkování musí být zahájena všeobecná podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EG02

Mechanismus účinku

Everolimus je selektivním inhibitorem mTOR (cílové místo rapamycinu u savců). mTOR je klíčová serin/threonin kináza, jejíž aktivita je u mnoha lidských nádorů zvýšená. Everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a tvoří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice mTORC1 signální kaskády interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (S6K1) a vazebného proteinu 4E (4EBP-1) eukaryotického elongačního faktoru, které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. S6K1 se považuje za aktivační funkční doménu 1 estrogenového receptoru zodpovědnou za aktivaci receptoru, která je nezávislá na ligandu. Everolimus redukuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který potencuje nádorové angiogenní procesy. Everolimus je účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév. Bylo prokázáno, že everolimus snižuje glykolýzu v solidních nádorech *in vitro* a *in vivo*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hormonálně pozitivní pokročilý karcinom prsu

Byla provedena randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická studie fáze III BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301) porovnávající Afinitor a exemestan oproti placebu a exemestanu u postmenopauzálních žen s HER2/neu negativním pokročilým karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů s recidivou nebo progresí po předchozí léčbě letrozolem nebo anastrozolem. Randomizace byla stratifikována podle dokumentované senzitivity k předchozí hormonální léčbě a podle výskytu viscerálních metastáz. Senzitivita k předchozí hormonální léčbě byla definována (1) dokumentovaným klinickým prospěchem (úplná odpověď [CR], částečná odpověď [PR], stabilizace onemocnění ≥ 24 týdnů) po podání nejméně jedné předchozí hormonální léčby pokročilého onemocnění nebo (2) minimálně 24 měsíců adjuvantní hormonální terapie před recidivou onemocnění.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresse onemocnění (PFS) dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základě vyhodnocení zkoušejícím (lokální radiologické hodnocení). Podpůrné analýzy přežití bez progresse byly založené na nezávislém centrálním radiologickém hodnocení.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), míru objektivní odpovědi, míru klinického prospěchu, bezpečnost, změnu v kvalitě života (QoL) a dobu do zhoršení ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

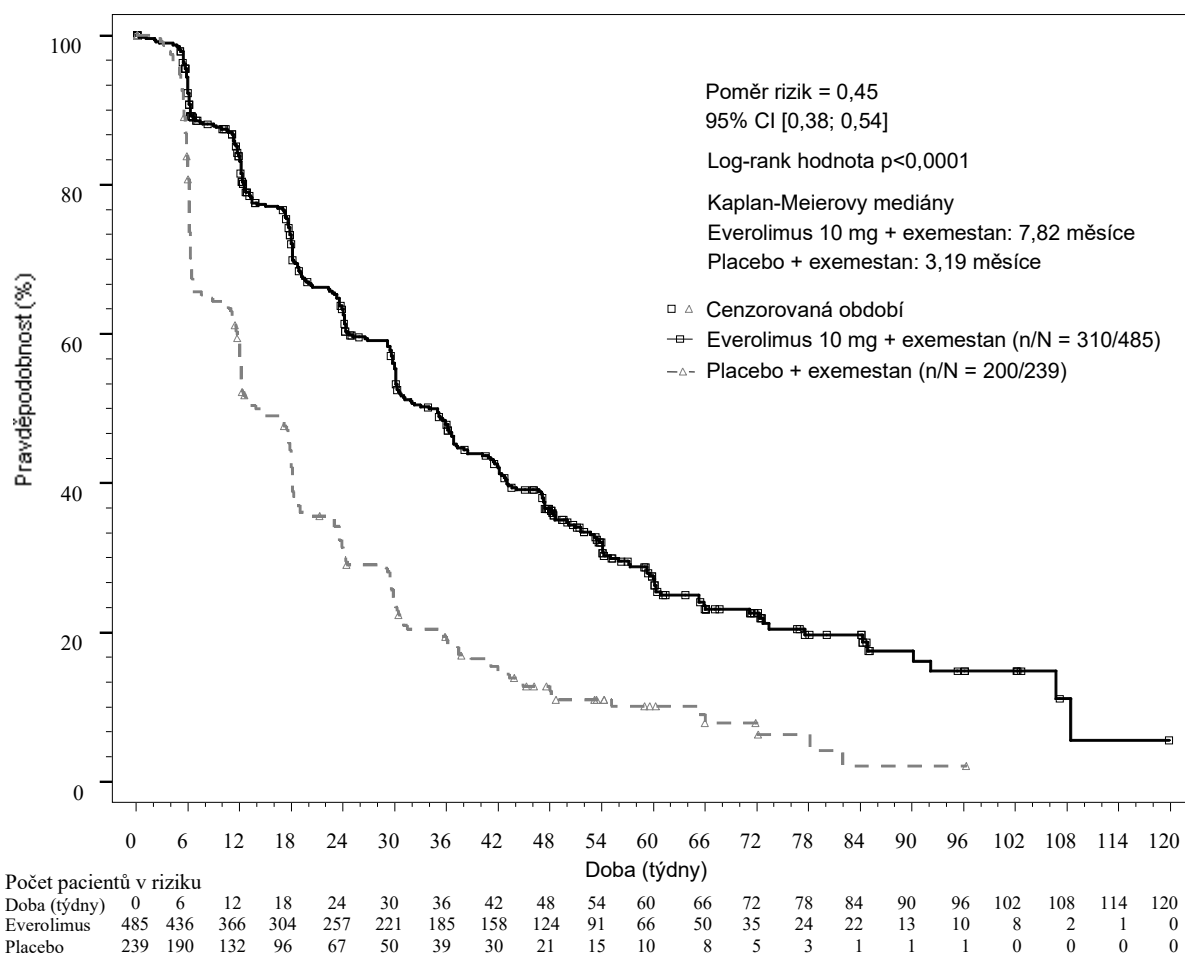
Celkem bylo randomizováno 724 pacientek v poměru 2:1 k užívání kombinace everolimu (10 mg denně) s exemestanem (25 mg denně) (n=485) nebo placebu s exemestanem (25 mg denně) (n=239). V době finální analýzy celkového přežití (OS) byl medián trvání léčby everolimem 24,0 týdne (rozmezí 1,0-199,1 týdne). Medián trvání léčby exemestanem byl delší ve skupině užívající everolimus s exemestanem - 29,5 týdne (1,0-199,1) v porovnání s 14,1 týdne (1,0-156,0) ve skupině užívající placebo + exemestan.

Výsledky účinnosti pro primární cílový paramet byly získány na základě finální analýzy PFS (viz tabulka 4 a obrázek 1). V době progresse onemocnění pacientky v rameni s placebem a exemestanem nemohly přecházet do ramene s everolimem.

Tabulka 4 BOLERO-2 výsledky účinnosti

Hodnocené parametry	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Poměr rizik	p-hodnota
Medián přežití bez progresu onemocnění (měsíce) (95% CI)				
Radiologické hodnocení vyšetřujícím	7,8 (6,9 až 8,5)	3,2 (2,8 až 4,1)	0,45 (0,38 až 0,54)	<0,0001
Nezávislé radiologické hodnocení	11,0 (9,7 až 15,0)	4,1 (2,9 až 5,6)	0,38 (0,31 až 0,48)	<0,0001
Medián celkového přežití (měsíce) (95% CI)				
Medián celkového přežití	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Nejlepší celková odpověď (%) (95% CI)				
Výskyt objektivní odpovědi ^b	12,6% (9,8 až 15,9)	1,7% (0,5 až 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Výskyt klinického prospěchu ^c	51,3% (46,8 až 55,9)	26,4% (20,9 až 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a Plus exemestan ^b Výskyt objektivní odpovědi = podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí ^c Výskyt klinického prospěchu = podíl pacientů s úplnou nebo částečnou odpovědí nebo stabilizací onemocnění ≥ 24 týdny ^d Není relevantní ^e p-hodnota je získána exaktním Cochran-Mantel-Haenszelovým testem za použití stratifikované verze permutačního testu dle Cochran-Armitage.				

Obrázek 1 BOLERO-2 Křivky přežití bez progresce dle Kaplan-Meiera (radiologické hodnocení zkoušejícím)



Odhadované přežití bez progresce onemocnění bylo též podpořeno výsledky plánované analýzy podskupin při hodnocení zkoušejícím. Pozitivní účinky léčby everolimem a exemestanem byly pozorovány u všech hodnocených podskupin (věk, senzitivita k předchozí hormonální léčbě, počet postižených orgánů, stav pouze kostních metastáz při zahájení léčby a výskyt viscerálních metastáz a napříč hlavními demografickými a prognostickými skupinami) a s odhadovaným poměrem rizik (HR hazard ratio) oproti placebu a exemestanu v rozmezí 0,25 až 0,60.

Při porovnání léčebných ramen nebyly mezi dobami do zhoršení ($\geq 5\%$) v globálních a funkčních doménách při hodnocení dotazníkem QLQ-C30 zjištěny žádné rozdíly.

BOLERO-6 (Studie CRAD001Y2201), třiramenná, randomizovaná, otevřená studie fáze II, porovnávající everolimus v kombinaci s exemestanem oproti everolimu v monoterapii a oproti kapecitabinu v léčbě postmenopauzálních žen s HER2/neu negativním lokálně pokročilým, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů s recidivou nebo progresí onemocnění po předchozí léčbě letrozolem nebo anastrozolem.

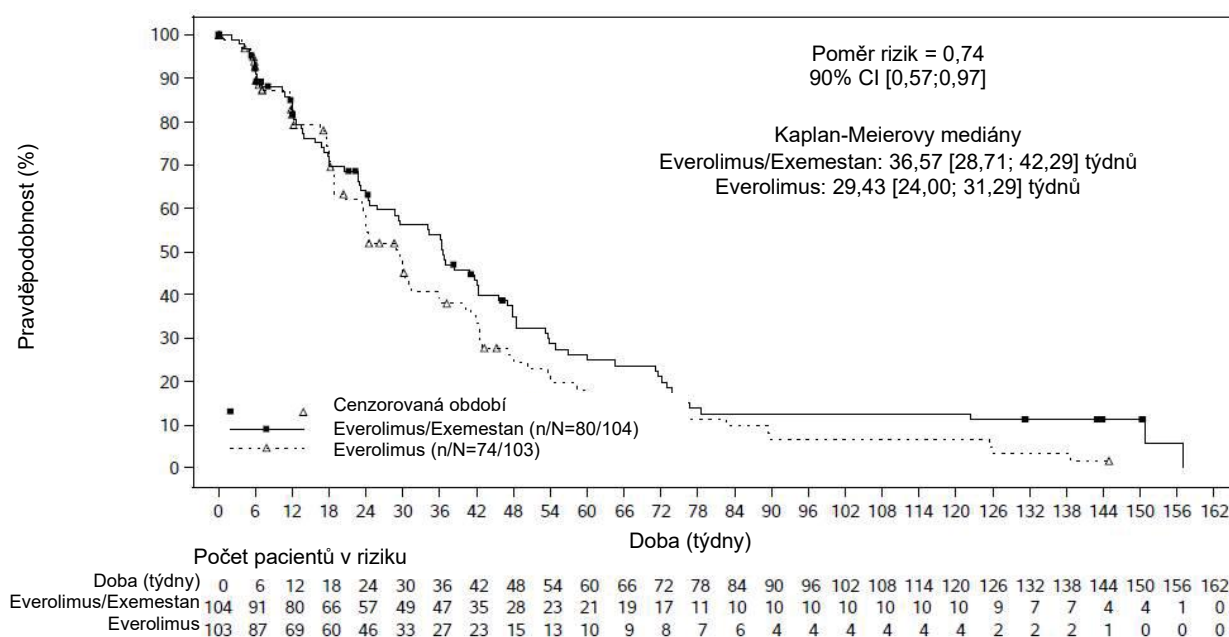
Primárním cílovým parametrem studie bylo odhadnout HR pro přežití bez progresce pro everolimus + exemestan oproti everolimu v monoterapii. Klíčovým sekundárním cílem bylo odhadnout HR pro přežití bez progresce pro everolimus + exemestan oproti kapecitabinu.

Další sekundární cíle zahrnovaly vyhodnocení celkového přežití, výskyt objektivní odpovědi, výskyt klinické odpovědi, bezpečnost, dobu do zhoršení ECOG, dobu do zhoršení kvality života a spokojenost s léčbou (dle dotazníku TSQM). Nebylo plánováno žádné formální statistické porovnání.

Celkem 309 pacientek bylo randomizováno v poměru 1:1:1 do tří ramen: kombinace everolimus (10 mg denně) + exemestan (25 mg denně) (n=104), everolimus v monoterapii (10 mg denně) (n=103) nebo kapecitabin (1250 mg/m² 2krát denně po dobu 2 týdnů následovaný týdnem bez léčby, 3týdenní cyklus) (n=102). V době ukončení sběru dat byl medián trvání léčby 27,5 týdne (rozsah 2,0 -165,7) v rameni everolimus + exemestan, 20 týdnů (1,3 -145,0) v rameni s everolimem a 26,7 týdnů (1,4 - 177,1) v rameni s kapecitabinem.

Výsledek finální analýzy doby přežití bez progrese, stanovené na základě 154 PFS událostí vyhodnocených zkoušejícími, ukázal odhadovaný HR 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) ve prospěch ramene obsahujícího everolimus + exemestan v porovnání s ramenem obsahujícím samotný everolimus. Medián PFS byl 8,4 měsíců (90% CI: 6,6; 9,7) v rameni everolimus + exemestan a 6,8 měsíců (90% CI: 5,5; 7,2) v rameni s everolimem v monoterapii.

Obrázek 2 BOLERO-6 Křivky přežití bez progrese dle Kaplan-Meiera (radiologické hodnocení zkoušejícím)



U sekundárního klíčového cílového parametru PFS byl odhadovaný HR 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66) ve prospěch ramene s kapecitabinem oproti rameni s kombinací everolimus + exemestan, stanovený na základě celkového množství 148 PFS událostí.

Výsledky celkového přežití (sekundární cílový parametr) nebyly v souladu s výsledky primárního cílového parametru PFS, byl zde pozorován trend, který upřednostňoval rameno se samotným everolimem. Odhadovaný HR pro porovnání celkového přežití v rameni s everolimem oproti rameni s kombinací everolimus + exemestan byl 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70). Odhadovaný HR pro porovnání celkového přežití v rameni s kombinací everolimus + exemestan oproti rameni s kapecitabinem byl 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

Pokročilé pankreatické neuroendokrinní tumory (pNET)

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III RADIANT-3 (studie CRAD001C2324) porovnávající Afinitor s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC) oproti placebu s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s pokročilým pankreatickým neuroendokrinním tumorem prokázala statisticky významný klinický prospěch Afinitoru oproti placebu 2,4násobným prodloužením mediánu přežití bez progrese (PFS) (11,04 měsíce oproti 4,6 měsíce), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; p<0,0001) (viz tabulka 5 a obrázek 3).

Studie RADIANT-3 zahrnovala pacienty s dobře a středně diferencovanými pankreatickými neuroendokrinními tumory, jejichž onemocnění progredovalo během předchozích 12 měsíců. Léčba somatostatinovými analogy byla povolena jako součást nejlepší podpůrné léčby.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progresce dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti odslepeni zkoušejícím lékařem. Ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat Afinitor v otevřené fázi studie.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly bezpečnost, výskyt objektivní odpovědi, trvání odpovědi a celkové přežití.

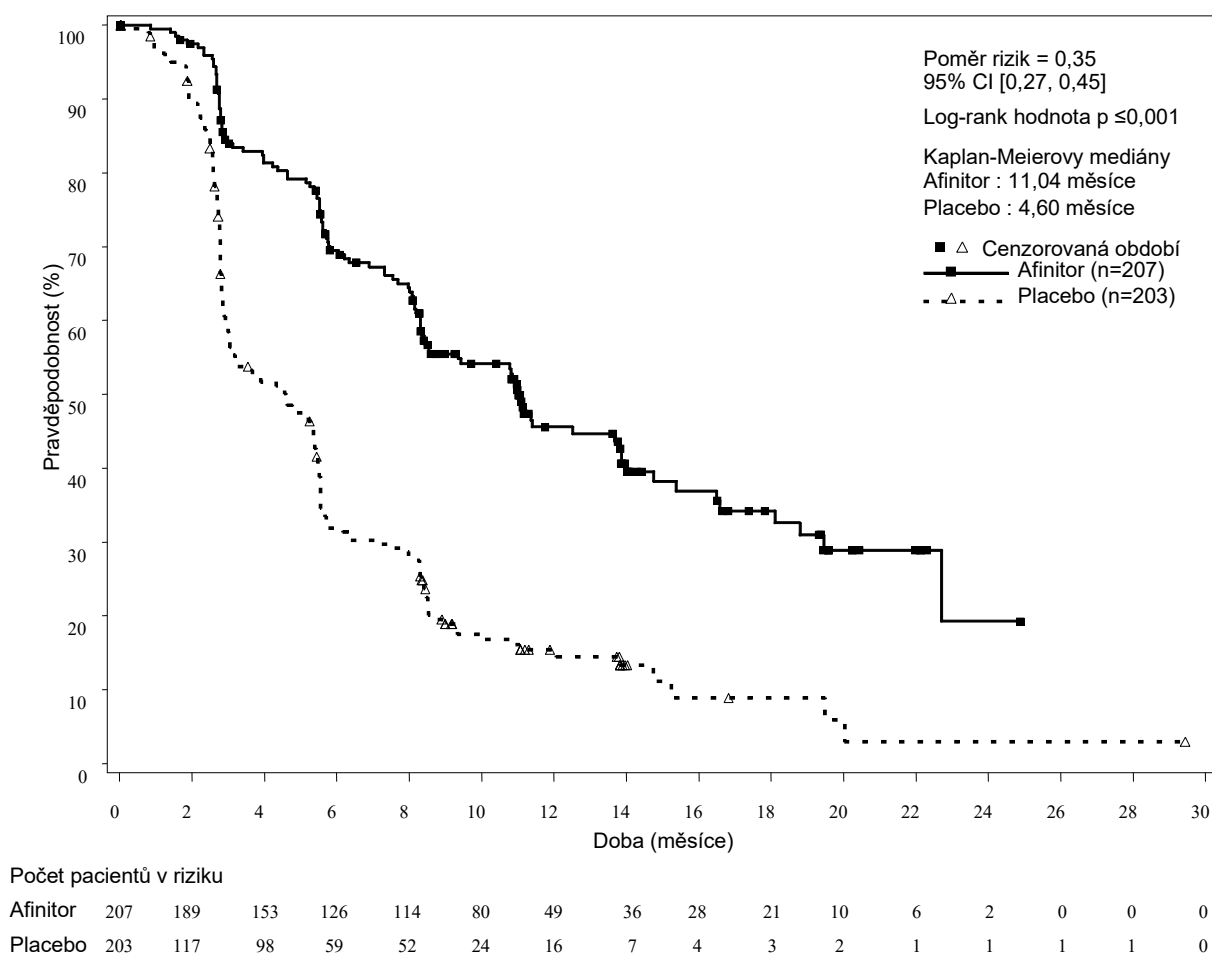
Celkem bylo randomizováno 410 pacientů v poměru 1:1 k užívání Afinitoru v dávce 10 mg/den (n=207) nebo placebo (n=203). Demograficky bylo rozdělení dobře vyvážené (medián věku 58 let, 55 % mužů, 78,5 % bílé rasy). Padesát osm procent pacientů v obou ramenech užívalo před vstupem do studie systémovou terapii. Medián trvání léčby v zaslepené studii byl 37,8 týdnů (rozmezí 1,1-129,9 týdnů) pro pacienty užívající everolimus a 16,1 týdnů (rozmezí 0,4-147,0 týdnů) pro pacienty užívající placebo.

Po progresi onemocnění nebo po odslepení studie bylo 172 z 203 pacientů (84,7 %) původně randomizovaných do placebové větve převedeno na otevřené užívání Afinitoru. Medián trvání léčby po odslepení byl 47,7 týdne u všech pacientů; 67,1 týdne u 53 pacientů randomizovaných k everolimu, kteří byli převedeni na otevřené užívání everolimu a 44,1 týdne u 172 pacientů randomizovaných k placebo, kteří byli převedeni na otevřené užívání everolimu.

Tabulka 5 RADIANT-3 – výsledky účinnosti

Populace	Afinitor n=207	Placebo n=203	Poměr rizik (95% CI)	p- hodnota
Medián přežití bez progresce onemocnění (měsíce) (95% CI)				
Radiologické hodnocení zkoušejícím	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Nezávislé radiologické hodnocení	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Medián celkové doby přežití (měsíce) (95% CI)				
Medián celkové doby přežití	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Obrázek 3 RADIANT-3 – Křivky přežití bez progrese onemocnění dle Kaplan-Meiera (radiologické hodnocení zkoušejícím)



Pokročilý neuroendokrinní tumor gastrointestinálního nebo plicního původu

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III RADIANT-4 (studie CRAD001T2302) porovnávající Afinitor s nejlepší podpůrnou léčbou oproti placebu s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s pokročilým dobře diferencovaným (stupeň 1 nebo stupeň 2) nefunkčním neuroendokrinním tumorem gastrointestinálního nebo plicního původu bez anamnézy a bez příznaků karcinoidového syndromu.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez progrese dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základě nezávislého radiologického posouzení. Podpůrná PFS analýza byla založena na lokálním posouzení zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), výskyt objektivní odpovědi, výskyt kontroly nemoci, bezpečnost a změnu kvality života (FACT-G) a dobu do zhoršení WHO výkonnostního stavu (WHO PS).

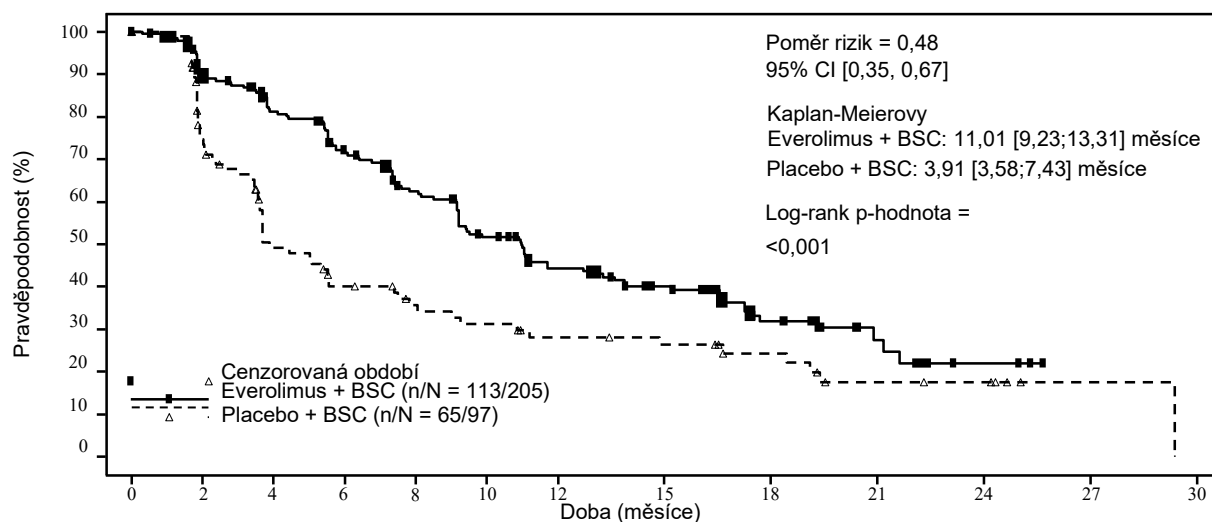
Celkem bylo randomizováno 302 pacientů v poměru 2:1 k užívání everolimu v dávce 10 mg/den (n=205) nebo placeba (n=97). Demografické charakteristiky i charakteristiky onemocnění byly celkově vyvážené (medián věku 63 let [rozmezí 22 až 86], 76 % bělochů, předchozí léčba somatostatinovými analogy [SSA] v anamnéze). Medián trvání léčby v zaslepené části studie byl 40,4 týdnů pro pacienty užívající Afinitor a 19,6 týdnů pro pacienty užívající placebo. Po primární PFS analýze přešlo 6 pacientů v otevřené fázi studie z ramene s placebem na everolimus.

Výsledky účinnosti pro primární cílový parametr studie PFS (nezávislé radiologické hodnocení) byly získány z konečné analýzy PFS (viz tabulka 6 a obrázek 4). Výsledky účinnosti pro PFS (radiologické hodnocení zkoušejícím) byly získány z konečné analýzy OS (viz tabulka 6).

Tabulka 6 RADIANT-4 – Výsledky přežití bez progresu onemocnění

Populace	Afinitor n=205	Placebo n=97	Poměr rizik (95% CI)	p-hodnota ^a
Medián přežití bez progresu (měsíce) (95% CI)				
Nezávislé radiologické hodnocení	11,01 (9,2-13,3)	3,91 (3,6-7,4)	0,48 (0,35-0,67)	<0,001
Radiologické hodnocení zkoušejícím	14,39 (11,24-17,97)	5,45 (3,71-7,39)	0,40 (0,29-0,55)	<0,001
^a Rozvrstvený log-rank test				

Obrázek 4 RADIANT-4 – Křivky přežití bez progresu onemocnění dle Kaplan-Meiera (nezávislé radiologické hodnocení)

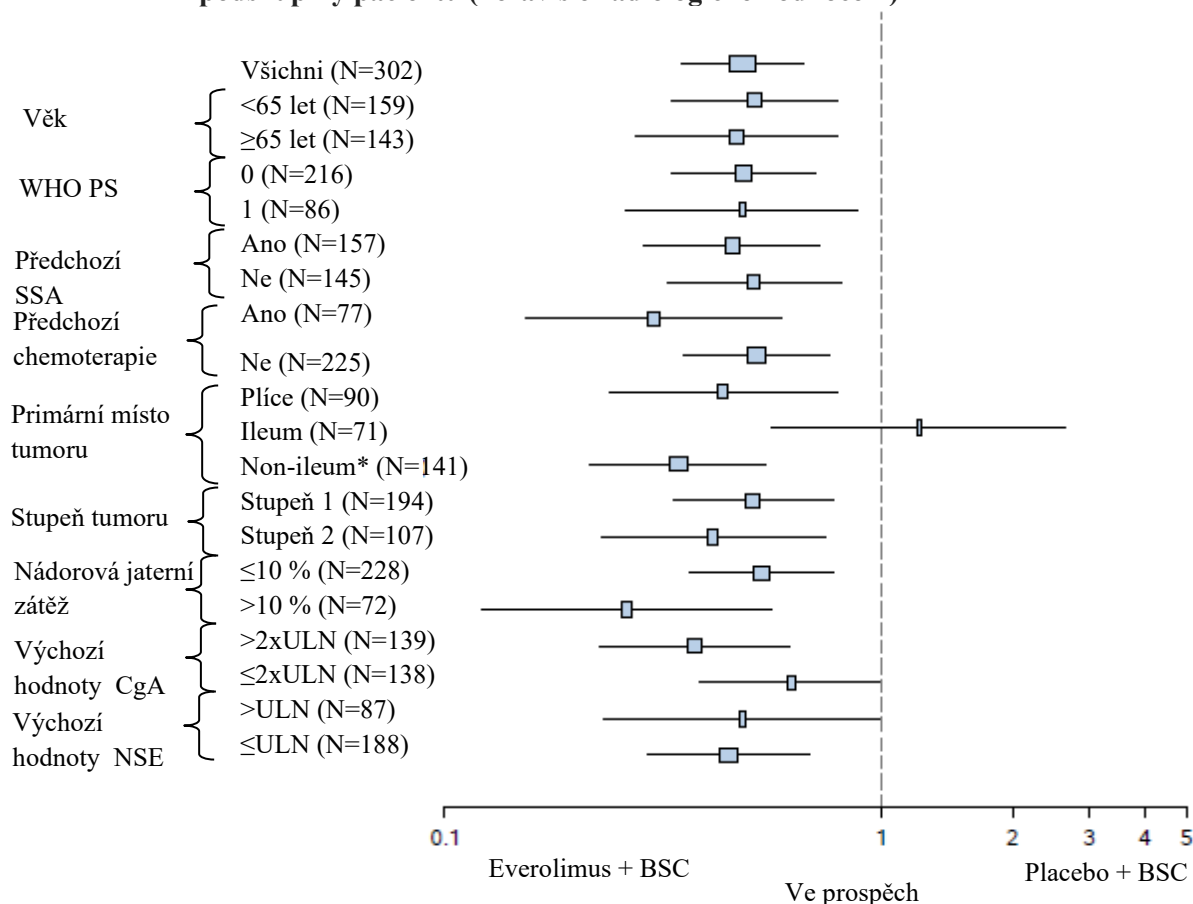


Počet pacientů v riziku

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

V podpůrných analýzách byl pozorován pozitivní efekt léčby u všech podskupin s výjimkou podskupiny pacientů s primárním místem vzniku nádoru v ileu (Ileum: HR=1,22 [95% CI: 0,56-2,65]; Non-ileum: HR=0,34 [95% CI: 0,22-0,54]; Plíce: HR=0,43 [95% CI: 0,24-0,79]) (viz obrázek 5).

Obrázek 5 RADIANT-4 – Výsledky přežití bez progresu onemocnění dle předem specifikované podskupiny pacientů (nezávislé radiologické hodnocení)



*Non-ileum: žaludek, tlusté střevo, rektum, apendix, cekum, duodenum, jejunum, karcinom neznámého primárního původu a další tumory gastrointestinálního původu

ULN: Horní hranice normálu

CgA: Chromogranin A

NSE: Neuron-specifická enoláza

Poměr rizik (95% CI) dle Coxova modelu

Konečná analýza celkového přežití (OS) neukázala statisticky významný rozdíl mezi těmi pacienty, kteří dostávali Afinitor nebo placebo během zaslepeného léčebného období studie (HR=0,90 [95% CI: 0,66 až 1,22]).

Mezi oběma rameny nebyl pozorován žádný rozdíl v čase do definitivního zhoršení WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61]) a čase do definitivního zhoršení celkového skóre FACT-G (HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]).

Pokročilý renální karcinom

Byla provedena mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze III RECORD-1 (studie CRAD001C2240) porovnávající everolimus v dávce 10 mg/den a placebo, v obou případech v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou, u pacientů s metastazujícím renálním karcinomem, jejichž onemocnění progredovalo během léčby nebo po léčbě VEGFR-TKI (inhibitory tyrosinkinázy receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) (sunitinib, sorafenib nebo sunitinib a sorafenib). Byla povolena také předchozí léčba bevacizumabem a interferonem- α . Pacienti byli rozděleni podle prognostického skóre Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (do skupin s příznivým vs středním vs vysokým rizikem) a podle předchozí protinádorové terapie (1 vs 2 předchozí VEGFR-TKI).

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu onemocnění, dokumentované pomocí RECIST kritérií (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a hodnocené prostřednictvím zaslepené, nezávislé centrální hodnotící komise. Sekundární cílové parametry zahrnovaly bezpečnost, výskyt objektivní odpovědi nádoru, celkové přežití, příznaky související s onemocněním a kvalitu života. Po radiologicky prokázané progresi nádoru mohli být pacienti odslepeni zkoušejícím: ti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, mohli potom užívat everolimus v dávce 10 mg/den v otevřené fázi studie. Nezávislá komise monitorující data (Independent Data Monitoring Committee) doporučila ukončit tuto studii v době druhé interim analýzy, jelikož bylo dosaženo primárního cílového parametru.

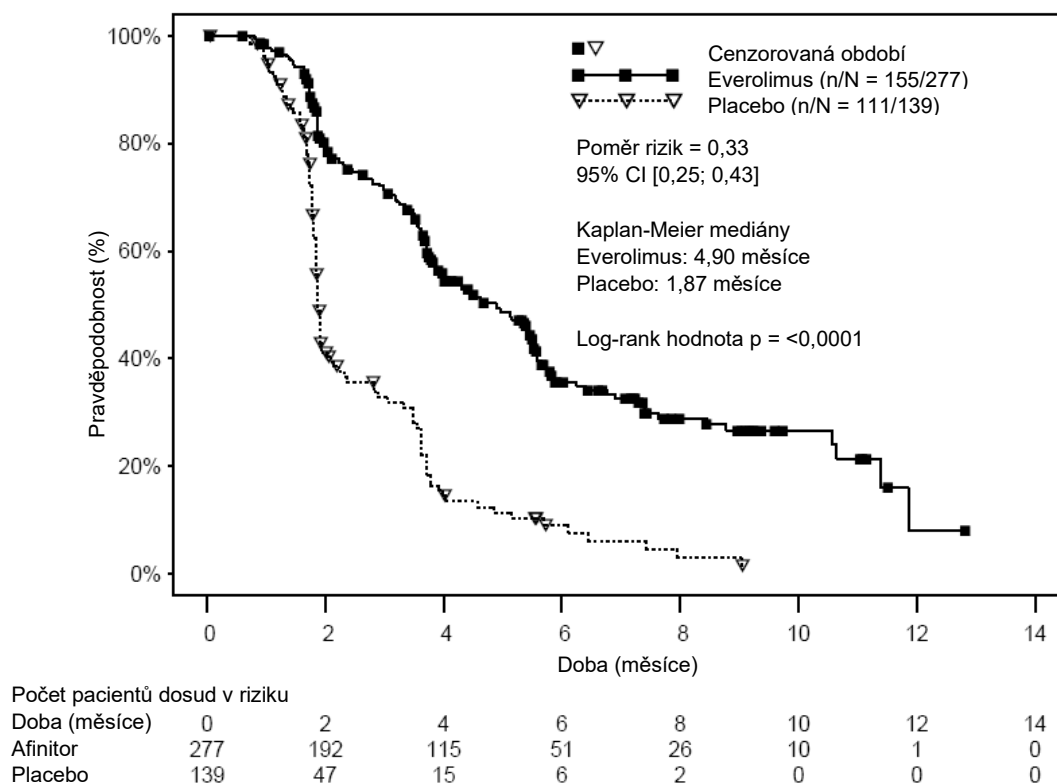
Celkem bylo randomizováno 416 pacientů v poměru 2:1 k užívání Afinitoru (n=277) nebo placeba (n=139). Demograficky bylo rozdělení dobře vyvážené (celkový medián věku [61 let; rozmezí 27-85], 78 % mužů, 88 % bílé rasy, počet předchozí VEGFR-TKI léčby [1-74 %, 2-26 %]). Medián trvání léčby v zaslepené studii byl 141 dní (rozmezí 19-451 dní) pro pacienty užívající everolimus a 60 dní (rozmezí 21-295 dní) pro pacienty užívající placebo.

Afinitor oproti placebu prokázal vyšší účinnost ve smyslu dosažení primárního cílového parametru, přežití bez progresu onemocnění, se statisticky významným 67% snížením rizika progresu nebo úmrtí (viz tabulka 7 a obrázek 6).

Tabulka 7 RECORD-1 - Výsledky přežití bez progresu onemocnění

Populace	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Poměr rizik (95%CI)	p- hodnota
		Medián přežití bez progresu onemocnění (měsíce) (95% CI)			
Primární analýza					
Všichni (zaslepená, nezávislá centrální hodnotící komise)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Podpůrná/analýza sensitivity					
Všichni (lokální hodnocení zkoušejícím)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
MSKCC prognostické skóre (zaslepená nezávislá centrální hodnotící komise)					
Příznivé riziko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Střední riziko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Vysoké riziko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Rozvrstvený log-rank test					

Obrázek 6 RECORD-1 - Křivky přežití bez progresce onemocnění dle Kaplan-Meiera (nezávislá centrální kontrola)



6měsíční výskyt přežití bez progresce onemocnění byl 36 % pro léčbu Afinitorem a 9 % pro placebo.

Potvrzené objektivní odpovědi nádoru byly pozorovány u 5 pacientů (2 %), kteří užívali Afinitor, zatímco u pacientů s placebem nebyla pozorována žádná odpověď. Proto tedy prospěch z přežití bez progresce onemocnění odráží primárně populaci se stabilizací onemocnění (což odpovídá 67 % léčených ve skupině s Afinitorem).

Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v celkovém přežití (poměr rizik 0,87; interval spolehlivosti: 0,65-1,17; $p=0,177$). Přechod na podávání Afinitoru v otevřené fázi studie po progresi onemocnění u pacientů zařazených do skupiny s placebem zmařilo možnost odhalení jakýchkoli s léčbou souvisejících rozdílů v celkovém přežití.

Ostatní studie

Stomatitida je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených Afinitorem (viz bod 4.4 a 4.8). V postmarketingové jednoramenné studii u postmenopauzálních žen s pokročilým nádorem prsu ($n=92$) byla k redukci výskytu a závažnosti stomatitidy pacientkám v době zahájení léčby Afinitorem (10 mg denně) a exemestanem (25 mg denně) podávána topická léčba orálním roztokem dexamethasonu 0,5 mg/5 ml bez alkoholu jako výplach úst (4 krát denně během prvních 8 týdnů léčby). Výskyt stomatitidy stupně ≥ 2 v týdnu 8 byl 2,4 % ($n=2/85$ hodnotitelných pacientů), což bylo méně než dříve hlášený výskyt. Výskyt stomatitidy stupně 1 byl 18,8 % ($n=16/85$) a nebyl hlášen žádný případ stomatitidy stupně 3 nebo 4. Celkový bezpečnostní profil v této studii byl shodný s profilem everolimu známým v onkologických a TSC (komplex tuberózní sklerózy) indikacích, s výjimkou mírně zvýšené četnosti orální kandidózy, která byla hlášena u 2,2 % (2/92) pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s Afinitorem u všech podskupin pediatrické populace s pankreatickým neuroendokrinním tumorem,

neuroendokrinním tumorem hrudníku a s renálním karcinomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U pacientů s pokročilými solidními nádory bylo za podmínek nalačno nebo po lehkém jídle bez tuků dosaženo maximální koncentrace ($C_{\max}$) everolimu v mediánu času 1 hodiny po denním podání 5 a 10 mg everolimu. $C_{\max}$ je v rozmezí 5 až 10 mg úměrná na dávce. Everolimus je substrátem a středně silným inhibitorem PgP.

Vliv potravy

U zdravých jedinců snížila potrava s vysokým obsahem tuků systémovou expozici k everolimu v dávce 10 mg (měřeno plochou pod křivkou AUC) o 22 % a maximální plazmatickou koncentraci $C_{\max}$ o 54 %. Potrava s mírným obsahem tuků snížila AUC o 32 % a $C_{\max}$ o 42 %. Potrava však neměla zjevný účinek na časový profil koncentrace postabsorpční fáze.

Distribuce

Distribuční poměr krev/plazma everolimu, který je závislý na koncentraci v rozmezí 5 až 5000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Přibližně 20 % koncentrace everolimu v krvi se u pacientů s nádorem užívajících everolimus v dávce 10 mg/den nachází v plazmě. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 74 %, a to jak u zdravých dobrovolníků, tak i u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s pokročilými solidními nádory byl distribuční objem V_d 191 l pro zdánlivý centrální kompartment a 517 l pro zdánlivý periferní kompartment.

Biotransformace

Everolimus je substrátem CYP3A4 a PgP. Po perorálním podání je everolimus hlavní cirkulující složkou v lidské krvi. V lidské krvi bylo detekováno šest hlavních metabolitů everolimu zahrnujících tři monohydroxylované metabolity, dva hydrolytické produkty s otevřeným kruhem a fosfatidylcholinový konjugát everolimu. Tyto metabolity byly také identifikovány u zvířecích druhů použitých ve studiích toxicity a prokázaly přibližně 100násobně nižší účinnost oproti samotnému everolimu. Z tohoto důvodu je everolimus považován za látku odpovídající za většinu celkové farmakologické aktivity.

Eliminace

Průměr clearance po perorálním podání CL/F everolimu po dávce 10 mg denně byl u pacientů s pokročilými solidními nádory 24,5 l/hod. Průměrný eliminační poločas everolimu je přibližně 30 hodin.

U pacientů s nádory nebyly provedeny žádné specifické studie vylučování. Jsou však dostupné údaje ze studií u pacientů po transplantaci. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného everolimu v kombinaci s cyklosporinem bylo 80 % radioaktivity nalezeno ve stolici a pouze 5 % bylo vyloučeno močí. Původní látka nebyla detekována ani ve stolici, ani v moči.

Farmakokinetika v rovnovážném stavu

Po podání everolimu pacientům s pokročilými solidními nádory byla $AUC_{0-\tau}$ v rovnovážném stavu v rozmezí dávek 5 až 10 mg denně na dávce závislá. Rovnovážného stavu bylo dosaženo během 2 týdnů. $C_{\max}$ je v rozmezí dávek 5 až 10 mg úměrná dávce. $t_{\max}$ je dosaženo za 1 až 2 hodiny po podání dávky. V rovnovážném stavu byla významná korelace mezi $AUC_{0-\tau}$ a nejnižší koncentrací po předchozí dávce.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Bezpečnost, tolerabilita a farmakokinetika everolimu byly hodnoceny ve dvou studiích s jednorázovým perorálním podáním tablet Afinitoru u 8 a 34 subjektů s poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater.

V první studii bylo průměrné AUC everolimu u 8 jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) dvojnásobné oproti AUC u 8 jedinců s normální funkcí jater.

Ve druhé studii se 34 subjekty s rozdílnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky došlo u subjektů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) k 1,6násobnému zvýšení expozice (tj. AUC_{0-inf}), u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) k 3,3násobnému zvýšení expozice a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) k 3,6násobnému zvýšení expozice.

Simulace farmakokinetiky po opakovaném podávání podporuje doporučené dávkování u subjektů s poruchou funkce jater na základě jejich Child-Pugh klasifikace.

Na základě výsledků druhé studie u pacientů s poruchou funkce jater je doporučená úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze 170 pacientů s pokročilými solidními nádory nebyl zjištěn významný vliv clearance kreatininu (25-178 ml/min) na CL/F everolimu. Porucha funkce ledvin po transplantaci (clearance kreatininu v rozmezí 11-107 ml/min) neovlivnila farmakokinetiku everolimu u transplantovaných pacientů.

Starší pacienti

V populačním farmakokinetickém hodnocení u pacientů s nádory nebyl po perorálním podání zjištěn významný vliv věku (27-85 let) na clearance everolimu.

Etnický původ

U pacientů s nádory a podobnou funkcí jater byla clearance po perorálním podání (CL/F) podobná u japonské a bělošské populace. Na základě analýz populační farmakokinetiky je u transplantovaných pacientů černošské populace CL/F v průměru o 20 % vyšší.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil everolimu byl hodnocen na myších, potkanech, miniprasatech, opicích a králících. Hlavními cílovými orgány byly u několika druhů reprodukční orgány samců a samic (degenerace testikulárních tubulů, snížený obsah spermií v nadvarlatech, atrofie dělohy); plíce (zvýšení počtu alveolárních makrofágů) u potkanů a myší; pankreas (degranulace exokrinních buněk u opic, vakuolizace exokrinních buněk u miniprasat a degenerace buněk ostrůvků pankreatu u opic) a oči (zákal přední části čočky) pouze u potkanů. Menší změny v ledvinách byly pozorovány u potkanů (exacerbace ukládání na věku závisícího lipofuscinu v tubulárním epitelu a narůstání hydronefrózy) a u myší (exacerbace dosavadních lézí). U opic a miniprasat nebyly pozorovány žádné známky toxicity ledvin.

Everolimus patrně může způsobit spontánní exacerbaci základního onemocnění (chronickou myokarditidu u potkanů, infekci virem Cocksackie v plazmě a srdci u opic, zamoření zažívacího traktu kokcidiemi u miniprasat, kožní léze u myší a opic). Tyto nálezy byly obvykle pozorovány při hladinách systémové expozice v rozmezí terapeutické expozice nebo vyšší, s výjimkou nálezů u potkanů, které se vzhledem k vysoké tkáňové distribuci vyskytly i při expozici nižší, než je terapeutická.

Ve studii fertility potkaních samců byla testikulární morfologie ovlivněna při dávkách 0,5 mg/kg a vyšších. Motilita spermií, jejich počet a plazmatické hladiny testosteronu byly sníženy při dávce 5 mg/kg, která způsobila pokles fertility samců. V tomto případě byla prokázána reverzibilita.

Ve studiích na zvířatech reprodukční fertilita samic nebyla ovlivněna. Nicméně perorální dávky everolimu u samic potkanů v dávkách $\geq 0,1$ mg/kg (přibližně 4 % AUC_{0-24h} u pacientů léčených denní dávkou 10 mg) vedly ke zvýšení preimplantační ztráty.

Everolimus přestupoval přes placentu a působil toxicky na plod. U potkanů everolimus způsobil embryo/fetotoxicitu při systémové expozici nižší než terapeutické, což se projevilo mortalitou plodů a poklesem jejich tělesné hmotnosti. Incidence změn na skeletu a malformací (např. rozštěp sterna) byly zvýšeny při dávkách 0,3 a 0,9 mg/kg. U králíků se embryotoxicita projevila zvýšením pozdních resorpcí.

Studie genotoxicity, pokrývající relevantní cílové parametry sledování genotoxicity, neprokázaly klastogenní nebo mutagenní účinky. Podávání everolimu po dobu až 2 let v nejvyšších dávkách nenaznačilo u myši a potkanů žádný onkogenní potenciál. Tyto dávky odpovídají 3,9 a 0,2násobku očekávané klinické expozice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxytoluen
Magnesium-stearát
Monohydrát laktózy
Hypromelóza
Krospovidon typ A
Laktóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PA/Al/PVC blistr obsahující 10 tablet.

Afinitor 2,5 mg tablety

Balení obsahují 30 nebo 90 tablet.

Afinitor 5 mg tablety

Balení obsahují 10, 30 nebo 90 tablet.

Afinitor 10 mg tablety

Balení obsahují 10, 30 nebo 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Afinitor 2,5 mg tablety

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg tablety

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg tablety

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. srpna 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 2. dubna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Afinitor 2,5 mg tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje everolimusum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Afinitor 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Afinitor 2,5 mg tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Afinitor 5 mg tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje everolimusum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet
30 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Afinitor 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Afinitor 5 mg tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Afinitor 10 mg tablety
everolimusum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje everolimusum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet
30 tablet
90 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Afinitor 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ INFORMACE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Afinitor 10 mg tablety
everolimusum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Afinitor 2,5 mg tablety
Afinitor 5 mg tablety
Afinitor 10 mg tablety
everolimusum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Afinitor a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Afinitor užívat
3. Jak se Afinitor užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Afinitor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Afinitor a k čemu se používá

Afinitor je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku everolimus. Everolimus omezuje zásobování nádoru krví a zpomaluje růst a šíření nádorových buněk.

Afinitor se používá u dospělých pacientů k léčbě:

- hormonálně pozitivního pokročilého karcinomu prsu u žen po přechodu, u kterých jiná léčba (tzv. “nesteroidními inhibitory aromatáz”) neudrží onemocnění pod kontrolou. Podává se zároveň s léčivým přípravkem nazývaným exemestan, steroidním inhibitorem aromatáz, které se užívají k hormonální protinádorové léčbě.
- pokročilých tumorů zvaných neuroendokrinní tumory, které vznikají v žaludku, ve střevech, plicích nebo ve slinivce břišní. Je to v případě, že nádory nelze operovat a nedochází u nich k nadměrné tvorbě specifických hormonů či jiných příbuzných látek.
- pokročilého nádoru ledvin (pokročilý karcinom ledviny), kde předchozí léčba (tzv. VEGF-cílená terapie) nepomohla zastavit Vaše onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Afinitor užívat

Afinitor Vám může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou nádorů. Pečlivě dodržujte všechny pokyny lékaře. Mohou se lišit od obecných pokynů uvedených v této příbalové informaci. Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se Afinitoru nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

Neužívejte Afinitor

- **jestliže jste alergický(á)** na everolimus, nebo na příbuzné látky, jako je sirolimus nebo temsirolimus nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před užitím Afinitoru se poraďte se svým lékařem:

- jestliže máte jakékoli problémy s játry, nebo jestliže jste někdy měl(a) onemocnění, které by mohlo poškodit Vaše játra. V tomto případě Vám může lékař předepsat jinou dávku Afinitoru.
- jestliže máte cukrovku (vysokou hladinu cukru v krvi). Afinitor může zvýšit hladinu cukru v krvi a zhoršit cukrovku. To může vést k potřebě podávání inzulínu a/nebo užívání léků proti cukrovce. Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás projevuje nadměrný pocit žízně nebo častější močení.
- jestliže máte být očkovan(a) v době, kdy užíváte Afinitor.
- jestliže máte vysokou hladinu cholesterolu. Afinitor může zvýšit hladinu cholesterolu a/nebo dalších tuků v krvi.
- pokud jste nedávno podstoupil(a) velkou operaci nebo pokud máte dosud nezahojenou ránu po operaci. Afinitor může zvýšit riziko potíží při hojení ran.
- jestliže máte infekci. Může být nezbytné léčit Vaši infekci před započítím léčby Afinitorem.
- jestliže jste měl(a) dříve hepatitidu B (žloutenku typu B), protože může být během léčby Afinitorem znovu aktivována (viz bod 4 “Možné nežádoucí účinky”).
- pokud jste podstoupil(a), nebo se chystáte podstoupit léčbu ozařováním (radiační terapii).

Afinitor také může:

- oslabit Váš imunitní systém (obranyschopnost). Proto můžete být ohrožen(a) infekcí v období, kdy Afinitor užíváte. Pokud máte horečku nebo jiné známky infekce, sdělte to svému lékaři. Některé infekce mohou být závažné a mohou vést k úmrtí.
- ovlivnit funkci Vašich ledvin. Proto bude lékař sledovat funkci Vašich ledvin v období, kdy budete užívat Afinitor.
- způsobit dušnost, kašel a horečku.
- způsobit vznik vředů a boláků v ústech, Lékař Vám proto může přerušit nebo ukončit léčbu Afinitorem. Je možné, že budete potřebovat léčbu ústní vodou, ústním gelem nebo jinými přípravky. Nikdy nezkoušejte používat tyto přípravky bez předchozí porady s lékařem, protože některé přípravky by mohly Vaše problémy ještě zhoršit. Lékař může znovu zahájit léčbu Afinitorem se stejnou nebo nižší dávkou.
- způsobit komplikace při radiační terapii. Závažné komplikace ozařování (jako dušnost, pocit na zvracení, průjem, kožní vyrážky a bolest v ústech, dásních a krku) včetně případů, které vedly k úmrtí, byly pozorovány u některých pacientů, kteří užívali everolimus současně s radiační terapií nebo kteří užívali everolimus krátce poté, kdy podstoupili ozařování. Rovněž byly v místech předchozího ozařování u pacientů, kteří v minulosti podstoupili radiační terapii, hlášeny radiační reakce (jako zarudnutí kůže nebo zánět plic). Informujte svého lékaře, pokud plánujete v blízké budoucnosti podstoupit radiační terapii nebo pokud jste ji již dříve podstoupil(a).

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás projeví tyto příznaky.

Během léčby Vám budou pravidelně prováděna vyšetření krve. Tímto způsobem Vám bude kontrolován počet krvinek (počet bílých a červených krvinek a krevních destiček) ve Vašem těle, aby se zjistilo, zda na ně Afinitor nemá nežádoucí účinky. Vyšetřením krve bude také kontrolována funkce ledvin (hladina kreatininu), funkce jater (hladiny transamináz) a hladiny krevního cukru a cholesterolu. Je to proto, že tyto funkce mohou být také ovlivněny Afinitorem.

Děti a dospívající

Afinitor není určen pro děti a dospívající (do 18 let).

Další léčivé přípravky a Afinitor

Afinitor může ovlivnit účinky některých jiných léčivých přípravků. Jestliže souběžně s Afinitorem užíváte jiné léky, může Vám lékař změnit dávku Afinitoru nebo ostatních léčivých přípravků.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků Afinitoru:

- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol nebo flukonazol a jiné protiplísňové přípravky, užívané k léčbě plísňových infekcí.
- klarithromycin, telithromycin nebo erythromycin, antibiotika užívaná k léčbě bakteriálních infekcí.
- ritonavir a jiné léky užívané k léčbě HIV infekce/AIDS.
- verapamil nebo diltiazem používané k léčbě srdečních potíží nebo vysokého krevního tlaku.
- dronedaron, přípravek užívaný k podpoře regulace srdečního tepu.
- cyklosporin používaný k zastavení odmítnutí transplantovaných orgánů tělem.
- imatinib užívaný k zamezení růstu neobvyklých buněk.
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (jako je ramipril) užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných potíží se srdcem a cévami.
- nefazodon užívaný k léčbě deprese.
- kanabidiol (používá se mimo jiné k léčbě epileptických záchvatů).

Následující látky mohou omezit účinnost léčby Afinitorem:

- rifampicin, užívaný k léčbě tuberkulózy (TBC).
- efavirenz nebo nevirapin užívané k léčbě HIV infekce/AIDS.
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese a jiných stavů.
- dexamethason, kortikosteroid používaný k léčbě různých stavů včetně zánětlivých nebo imunitních potíží.
- fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital a jiná antiepileptika užívaná k léčbě křečí nebo epileptických záchvatů.

Během léčby Afinitorem by neměly být tyto léčivé přípravky užívány. Pokud užíváte kterýkoli z těchto přípravků, může Vám lékař tento přípravek změnit nebo může změnit dávkování Afinitoru.

Afinitor s jídlem a pitím

Pokud užíváte Afinitor, vyhýbejte se grapefruitu a grapefruitovému džusu. Mohou zvýšit množství Afinitoru v krvi až na škodlivou úroveň.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Afinitor může poškodit Vaše nenarozené dítě a během těhotenství se nedoporučuje. Informujte svého lékaře o tom, že jste těhotná, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná. Lékař s Vámi projedná, zda byste měla užívat tento přípravek během těhotenství.

Ženy, které by mohly otěhotnět, mají během léčby a ještě 8 týdnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. Jestliže si navzdory těmto opatřením myslíte, že jste mohla otěhotnět, poraďte se se svým lékařem **dříve**, než užijete další dávku Afinitoru.

Kojení

Afinitor může poškodit Vaše kojené dítě. Během léčby a 2 týdny po poslední dávce byste neměla kojít. Jestliže kojíte, sdělte to svému lékaři.

Ženská plodnost

U některých pacientek užívajících Afinitor bylo pozorováno vynechání menstruačního krvácení (amenorea).

Afinitor může mít vliv na plodnost žen. Pokud si přejete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Mužská plodnost

Afinitor může ovlivnit mužskou plodnost. Poradte se se svým lékařem, pokud chcete počít dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se cítíte neobvykle unavený(á) (únava je velmi častým nežádoucím účinkem), věnujte řízení nebo obsluhu strojů zvýšenou pozornost.

Afinitor obsahuje laktózu

Afinitor obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se Afinitor užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 10 mg, užívána jednou denně. Lékař Vám sdělí, kolik tablet Afinitoru máte užívat.

Jestliže máte problémy s játry, může lékař zahájit léčbu nižší dávkou Afinitoru (2,5 mg, 5 mg nebo 7,5 mg za den).

Jestliže se u Vás během užívání Afinitoru objeví určité nežádoucí účinky (viz bod 4), může Vám lékař snížit dávku nebo léčbu přerušit, a to buď krátkodobě, nebo trvale.

Afinitor užívejte jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu, důsledně buď s jídlem, nebo bez jídla.

Polykejte tabletu(y) celou(é) a zapijte ji(je) sklenicí vody. Tablety nekousejte ani nedrťte.

Jestliže jste užil(a) více Afinitoru, než jste měl(a)

- Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet Afinitoru, nebo někdo jiný nedopatřením užil Vaše tablety, okamžitě navštivte lékaře nebo jděte okamžitě do nemocnice. Může být nezbytná neodkladná léčba.
- Vezměte s sebou krabičku a tuto příbalovou informaci, aby lékař věděl, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Afinitor

Jestliže jste zapomněl(a) dávku užít, užijte až další dávku podle plánu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety.

Jestliže jste přestal(a) užívat Afinitor

Nepřestávejte užívat Afinitor, pokud Vám to nesdělí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

PŘERUŠTE užívání Afinitoru a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, jestliže se u Vás objeví jakýkoli z následujících příznaků alergické reakce:

- potíže s dýcháním nebo polykáním
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- silné svědění kůže se zarudlou vyrážkou nebo vystouplými bulkami

Vážné nežádoucí účinky Afinitoru zahrnují:

Velmi časté (*mohou postihnout více než 1 z 10 lidí*)

- Zvýšená teplota, zimnice (známky infekce)
- Horečka, kašel, potíže s dýcháním, sípání (známky zánětu plic nazývané také pneumonitida)

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 lidí*)

- Nadměrná žízeň, zvýšené močení, zvýšená chuť k jídlu spojená se ztrátou tělesné hmotnosti, únava (známka cukrovky (diabetu))
- Krvácení (hemoragie), například ze stěny střeva
- Závažné snížení močení (známka selhání ledvin)

Méně časté (*mohou postihnout až 1 z 100 lidí*)

- Horečka, kožní vyrážka, bolest a zánět kloubů stejně jako únava, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení, žloutenka (zežloutnutí kůže), bolest v nadbříšku, světlá stolice, tmavá moč (může jít o známky reaktivace hepatitidy B)
- Dušnost, potíže s dýcháním při poloze vleže, otok nohou nebo chodidel (známky selhání srdce)
- Otok a/nebo bolest v jedné z dolních končetin, obvykle v lýtku, zarudnutí nebo zvýšená teplota kůže v postiženém místě (známky uzávěru cévy (žíly) krevní sraženinou v dolní končetině)
- Náhlý výskyt dušnosti, bolest na hrudi nebo vykašlávání krve (možné známky plicní embolie, která se vyskytuje při ucpání jedné nebo více tepen v plicích).
- Závažné snížení močení, otok dolních končetin, pocit zmatenosti, bolest zad (známky náhlého selhání ledvin)
- Vyrážka, svědění, kopřivka, potíže s dýcháním nebo polykáním, závratě (známky závažné alergické reakce, známé také jako hypersenzitivita)

Vzácné (*mohou postihnout až 1 z 1000 lidí*)

- Dušnost nebo zrychlený dech (známky syndromu akutní dechové tísně)

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to okamžitě svému lékaři, protože mohou mít život ohrožující následky.

Další možné nežádoucí účinky Afinitoru zahrnují:

Velmi časté (*mohou postihnout více než 1 z 10 lidí*)

- Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)
- Ztráta chuti k jídlu
- Porucha vnímání chuti (dysgeuzie)
- Bolest hlavy
- Krvácení z nosu (epistaxe)
- Kašel
- Vředy v ústech
- Podráždění žaludku zahrnující nevolnost (pocit na zvracení) nebo průjem
- Kožní vyrážka
- Svědění (pruritus)
- Pocit slabosti nebo únavy
- Únava, dušnost, závratě, bledá kůže, známky nízkého počtu červených krvinek (chudokrevnost)
- Otok rukou, paží, nohou, kotníků nebo jiných částí těla (známky edému)
- Ztráta tělesné hmotnosti
- Vysoká hladina lipidů (tuků) v krvi (hypercholesterolemie)

Časté (*mohou postihnout až 1 z 10 lidí*)

- Spontánní krvácení nebo podlitiny (známky nízkého počtu krevních destiček nazývaného také trombocytopenie)
- Dušnost

- Žízeň, snížené močení, tmavá moč, suchá zarudlá kůže, podrážděnost (známky nedostatku tekutin)
- Problémy se spánkem (nespavost)
- Bolest hlavy, závrať (známky vysokého krevního tlaku, nazývaného také hypertenze)
- Otok části nebo celé ruky (včetně prstů na ruce) nebo nohy (včetně prstů na noze), pocit tíhy, omezený pohyb, nepohodlí (možné příznaky lymfedému)
- Horečka, bolest v krku, vředy v ústech způsobené infekcí (známky nízkého počtu bílých krvinek, leukopenie, lymfopenie a/nebo neutropenie)
- Horečka
- Zánět sliznice úst, žaludku, střeva
- Sucho v ústech
- Pálení žáhy (trávicí obtíže)
- Zvracení
- Potíže s polykáním (dysfagie)
- Bolest břicha
- Akné
- Vyrážka a bolest dlaní nebo chodidel (syndrom ruka-noha)
- Zarudnutí kůže (erytém)
- Bolest kloubů
- Bolest v ústech
- Poruchy menstruace jako je nepravidelná menstruace
- Vysoká hladina lipidů (tuků) v krvi (hyperlipidemie, zvýšená hladina triglyceridů)
- Nízká hladina draslíku v krvi (hypokalemie)
- Nízká hladina fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- Nízká hladina vápníku v krvi (hypokalcemie)
- Suchá kůže, olupování kůže, kožní léze
- Problémy s nehty, lámavost nehtů
- Mírné padání vlasů
- Neobvyklé výsledky jaterních krevních testů (zvýšená hladina alanin- a aspartátaminotransferázy)
- Neobvyklé výsledky ledvinných krevních testů (zvýšená hladina kreatininu)
- Otok očních víček
- Bílkovina v moči

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Slabost, spontánní krvácení nebo podlitiny a časté infekce s příznaky jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (známky nízkého počtu krvinek také nazývané jako pancytopenie)
- Ztráta vnímání chuti (ageusie)
- Vykašlávání krve (hemoptýza)
- Menstruační potíže jako je chybějící menstruace (amenorea)
- Častější močení během dne
- Bolest na hrudi
- Neobvyklý průběh hojení ran
- Návaly horka
- Výtok z očí se svěděním a zarudnutím, růžové nebo červené oči (zánět spojivek)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Únava, dušnost, závrať, bledá kůže (známky nízkého počtu červených krvinek, pravděpodobně způsobené typem chudokrevnosti nazývané aplazie červených krvinek)
- Otok obličeje, okolí očí, úst a dutiny ústní a/nebo hrdla a také jazyka a potíže s dýcháním nebo polykáním (nazývané také angioedém) mohou být známkami alergické reakce

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- Radiační reakce v místě předchozí radiační léčby (např. zarudnutí kůže nebo zánět plic) (takzvaný radiační recall syndrom)
- Zhoršení nežádoucích účinků radiační léčby

Pokud se tyto nežádoucí účinky projeví závažným způsobem, sdělte to svému lékaři a/nebo lékárníkovi. Většina z těchto nežádoucích účinků je lehká až středně těžká a obvykle vymizí, pokud je léčba na několik dní přerušena.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Afinitor uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
- Otevřete blistr bezprostředně před užitím tablet.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete poškození nebo známek manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Afinitor obsahuje

- Léčivou látkou je everolimusum.
 - Jedna tableta Afinitoru 2,5 mg obsahuje everolimusum 2,5 mg.
 - Jedna tableta Afinitoru 5 mg obsahuje everolimusum 5 mg.
 - Jedna tableta Afinitoru 10 mg obsahuje everolimusum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou butylhydroxytoluen, magnesium-stearát, monohydrát laktosy, hypromelosa, krospovidon typ A, laktosa.

Jak Afinitor vypadá a co obsahuje toto balení

Afinitor 2,5 mg tablety jsou bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s vyrytým “LCL” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Afinitor 5 mg jsou bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s vyrytým “5” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Afinitor 10 mg jsou bílé až slabě nažloutlé, podlouhlé tablety s vyrytým “UHE” na jedné straně a “NVR” na straně druhé.

Afinitor 2,5 mg je dostupný v blistrech v baleních po 30 nebo 90 tabletách.

Afinitor 5 mg a Afinitor 10 mg jsou dostupné v blistrech v baleních po 10, 30 nebo 90 tabletách. Na trhu v naší zemi nemusí být dostupné všechny velikosti balení nebo síly.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>