

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 2,5 mg tabletid
Afinitor 5 mg tabletid
Afinitor 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Afinitor 2,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust (*Everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 74 mg laktoosi.

Afinitor 5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg everoliimust (*Everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 149 mg laktoosi.

Afinitor 10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 10 mg everoliimust (*Everolimusum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 297 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Afinitor 2,5 mg tabletid

Valged kuni kergelt kollased, piklikud kaldservadega ja ilma poolitusjooneta tabletid, mille ühel küljele on graveering "LCL" ja teisel küljel "NVR".

Afinitor 5 mg tabletid

Valged kuni kergelt kollased, piklikud kaldservadega ja ilma poolitusjooneta tabletid, mille ühel küljel on graveering "5" ja teisel küljel "NVR".

Afinitor 10 mg tabletid

Valged kuni kergelt kollased, piklikud kaldservadega ja ilma poolitusjooneta tabletid, mille ühel küljel on graveering "UHE" ja teisel küljel "NVR".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kaugelearenenud hormoonretseptor-positiivne rinnavähk

Afinitor on näidustatud kaugelearenenud hormoonretseptor-positiivse ja HER2/neu negatiivse rinnavähi raviks kombinatsioonis eksemestaaniga postmenopausis naistel, kellel ei esine pärast vähi taasteket või progresseerumist mittesteroidsete aromataasi inhibiitorite kasutamise järgselt arenenud sümptomaatilist vistseraalset haigust.

Pankrease päritolu neuroendokriinsed kasvaja

Afinitor on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste, kõrgelt või mõõdukalt diferentseerunud pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvaja raviks progresseeruva haigusega täiskasvanutel.

Seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinsed kasvaja

Afinitor on näidustatud mitteopereeritavate või metastaatiliste, kõrgelt diferentseerunud (G1 või G2) seedetrakti või kopsu päritolu mittefunktsionaalsete neuroendokriinsete kasvaja raviks progresseeruva haigusega täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neerurakk-kartsinoom

Afinitor on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks patsientidel, kelle haigus on VEGF-vastase ravi ajal või pärast seda progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Afinitor'iga peab alustama ja kontrollima vähiravimite kasutamises kogunud arst.

Annustamine

Erinevate annustamisskeemide jaoks on Afinitor saadaval 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tablettidena.

Soovitatav annus on 10 mg everoliimust ööpäevas. Ravi tuleb jätkata, kuni patsient ei saa ravist enam kliinilist kasu või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Kui annus ununeb manustamata, ei tohi patsient võtta lisaannust, vaid peab võtma järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal.

Annuse kohandamine kõrvaltoimete esinemise tõttu

Tõsiste ja/või talumatute kahtlustatavate kõrvaltoimete ravi korral võib osutada vajalikuks annuse vähendamine ja/või Afinitor-ravi ajutine katkestamine. 1. astme kõrvaltoimete korral ei ole annuse kohandamine tavaliselt vajalik. Kui annuse vähendamine osutub vajalikuks, on soovitatav annus 5 mg ööpäevas ning ei tohi olla väiksem kui 5 mg ööpäevas.

Tabel 1 võtab kokku soovitud annuse kohandamiseks vastavalt kindlale kõrvaltoimele (vt ka lõik 4.4).

Tabel 1 Soovitud Afinitor'i annuse kohandamiseks

Kõrvaltoime	Raskusaste¹	Afinitor'i annuse kohandamine
Mittentakuslik pneumoniit	2. aste	Kaaluda ravi katkestamist kuni sümptomid paranevad ≤1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas. Katkestada ravi, kui 4 nädala jooksul ei ole toimunud paranemist.
	3. aste	Katkestada ravi kuni sümptomid on paranenud ≤1. astmeni. Kaaluda ravi taaslustamist annuses 5 mg päevas. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi
Stomatiit	2. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni. Taasalustada ravi samas annuses. Kui stomatiit tekib uuesti 2. astmel, katkestada ravi kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	4. aste	Katkestada ravi.
Teised mittehematoloogilised mürgistused (välja arvatud metaboolsed juhud)	2. aste	Kui mürgistus on talutav, ei ole vaja annust kohandada. Kui mürgistus muutub talumatuks, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni. Taasalustada ravi samas annuses. Kui mürgistus tekib uuesti 2. astmel, tuleb ravi katkestada kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni. Kaaluda ravi taaslustamist annuses 5 mg päevas. Kui toksilisus tekib uuesti 3. astmel, kaaluda ravi katkestamist.
	4. aste	Katkestada ravi.
Metaboolsed sündmused (nt hüperglükeemia, düslipideemia)	2. aste	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste	Ravi ajutine katkestamine. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	4. aste	Katkestada ravi.
Trombotsütopeenia	2. aste ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni ($\geq 75 \times 10^9/l$). Taasalustada ravi samas annuses.
	3. ja 4. aste ($<50 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤1. astmeni ($\geq 75 \times 10^9/l$). Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.

Neutropeenia	2. aste ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	3. aste ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1 \times 10^9/l$). Taasalustada ravi samas annuses
	4. aste ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1 \times 10^9/l$). Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
Febriilne neutropeenia	3. aste	Ravi ajutine katkestamine kuni on toimunud paranemine ≤ 2 . astmeni ($\geq 1,25 \times 10^9$) ja palaviku kadumiseni. Taasalustada ravi annuses 5 mg ööpäevas.
	4. aste	Katkestada ravi.
¹ Raskusastmed vastavad USA riikliku vähiinstituudi (<i>National Cancer Institute – NCI</i>) kõrvalnähtude üldterminoloogia kriteeriumitele (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE</i>) versioonile 3.0		

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

- Kerge maksakahjustus (Child-Pugh klass A) – soovitatav annus on 7,5 mg ööpäevas.
- Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klass B) – soovitatav annus 5 mg ööpäevas.
- Raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C) – Afinitor on soovitatav ainult juhul, kui oodatav kasu on suurem kui risk. Sellisel juhul ei tohi ületada annust 2,5 mg ööpäevas.

Kui patsiendi maksa seisund (Child-Pugh klass) ravi ajal muutub, tuleb annust kohandada. (vt ka lõike 4.4 ja 5.2)

Lapsed

Afinitor'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Afinitor'i manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas iga päev kindlal kellaajal, alati koos toiduga või alati tühja kõhuga (vt lõik 5.2). Afinitor'i tabletid tuleb neelata tervelt koos klaasi veega. Tablette ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste rapamütsiini derivaatide või lõigu 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mittenakkuslik pneumoniit

Mittenakkuslik pneumoniit tekib rapamütsiini derivaatide klassi ravimite, sealhulgas everoliimuse toimel. Afinitor'i võtvatel patsientidel on sageli teatatud mittenakkusliku pneumoniidi (sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse) juhtudest (vt lõik 4.8). Mõned juhud olid tõsised ja harvadel juhtudel lõppenud surmaga. Mittenakkusliku pneumoniidi diagnoosi tuleks kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised hingamisteede häirete tunnused ja sümptomid, nagu näiteks hüpoksia, pleuraefusioon, köha või hingeldus, ja kellel nakkuslikud, neoplastilised ja teised ravimist mittetingitud põhjused on asjakohaste analüüsidega välistatud. Mittenakkuslikust pneumoniidist tuleb diferentsiaaldiagnoosina välistada oportunistlikud infektsioonid, nagu *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) (vt allpool lõik „Infektsioonid“). Patsientidele tuleb öelda, et nad teavitaksid arsti koheselt mis tahes uutest või süvenevatest hingamisteede sümptomitest.

Patsiendid, kellel tekivad radioloogilised muutused, mis viitavad mittenakkuslikule pneumoniidile, kuid kellel sümptomid puuduvad või neid esineb vähe, võivad jätkata ravi Afinitor'iga ilma annust kohandamata. Kui sümptomid on mõõdukad (2. aste) või rasked (3. aste), võib määrata ravi kortikosteroididega kliiniliste sümptomite taandumiseni.

Pneumocystis jirovecii (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) profülaktikat tuleb kaaluda patsientidel, kes vajavad mittenakkusliku pneumoniidi korral kortikosteroidravi.

Infektsioonid

Everoliimusel on immunosupressiivne toime, mistõttu võib ravim muuta patsiendid vastuvõtlikuks bakteriaalsetele, seen-, viirus- või algloomade poolt põhjustatud nakkustele, sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud nakkustele (vt lõik 4.8). Afinitor'i võtvatel patsientidel on kirjeldatud lokaalseid ja süsteemseid nakkusi, sealhulgas kopsupõletikku, teisi bakteriaalseid nakkusi, invasiivseid seennakkusi, nagu näiteks aspergilloosi, kandidiaasi või *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumooniat (PJP, PCP) ja viirusinfektsioone, sealhulgas B-hepatiidi viiruse reaktiveerumist. Mõned nakkused on olnud tõsised (nt põhjustanud sepsist, hingamis- või maksapuudulikkust) ja aeg-ajalt lõppenud surmaga.

Arstid ja patsiendid peavad Afinitor'iga seonduvale suurenenud nakkusohule tähelepanu pöörama. Eelnevalt esinevaid infektsioone tuleb ravida asjakohaselt ja need peavad olema enne Afinitor-ravi alustamist täielikult lahenenud. Afinitor'i võtmise ajal tuleb olla valvas nakkustunnuste ja -sümptomite osas. Kui infektsioon diagnoositakse, tuleb viivitamatult määrata asjakohane ravi ning kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist Afinitor'iga.

Kui diagnoositakse invasiivne süsteemne seennakkus, tuleb ravi Afinitor'iga viivitamatult ja jäädavalt lõpetada ning määrata patsiendile sobiv seenevastane ravi.

Everoliimust saanud patsientidel on teatatud *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) juhtudest, mõnel juhul surmlõppega. PJP/PCP võib olla seotud kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamisega. *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) profülaktikat tuleb kaaluda, kui samaaegselt on vaja kasutada kortikosteroide või teisi immunosupressiivseid aineid.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Everoliimuse kasutamisel on täheldatud ülitundlikkusreaktsioone, mille ilminguteks on muuhulgas (kuid mitte ainult) anafülaksia, hingeldus, õhetus, rindkerevalu või angioödem (nt hingamisteede või keele turse koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.3).

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (nt hingamisteede ja keele turse, koos hingamisraskusega või ilma) (vt lõik 4.5).

Stomatiit

Afinitor'i võtvatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit, sealhulgas suuhaavandid ja suuõõne mukosiit (vt lõik 4.8). Stomatiit ilmneb enamasti esimese 8 ravinädala jooksul. Ühe uuringuharuga uuring, kus postmenopausaalsed rinnavähiga naised said Afinitor'i koos eksemestaaniga, näitas et kasutades esimesel 8 ravinädalal suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldavat lahust, võib väheneda stomatiidi esinemissagedus ja raskusaste (vt lõik 5.1). Seetõttu võib stomatiidi käsitluse kuuluda profülaktika ja/või paikne ravi, näiteks suuveena alkoholivaba kortikosteroidi sisaldav lahus. Siiski tuleb vältida suuvee kasutamist, mis sisaldab alkoholi, vesinikperoksiidi, joodi ja tüümiani derivaate, kuna see võib seisundit halvendada. Soovitatav on jälgida ja ravida seennakkust, eriti kui patsienti ravitakse kortikosteroidide sisaldavate ravimitega. Kui seennakkust ei ole diagnoositud, ei tohi seenevastaseid ravimeid kasutada (vt lõik 4.5).

Neerupuudulikkuse juhud

Afinitor'iga ravi saanud patsientidel on täheldatud neerupuudulikkuse (sealhulgas ägeda neerupuudulikkuse) juhtusid, kusjuures osa neist surmlõppega (vt lõik 4.8). Neerufunktsiooni tuleb jälgida iseäranis siis, kui patsientidel on täiendavaid riskitegureid, mis võivad veelgi neerufunktsiooni kahjustada.

Laboratoorsed analüüsid ja jälgimine

Neerutalitlus

Teatatud on seerumi kreatiniinitaseme tõusu juhtudest, mis on tavaliselt kergekujuline ja proteiinuuriast (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Afinitor'iga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida neerutalitlust, sealhulgas mõõta vere jääklämmastikku, proteiinide sisaldust uriinis või seerumi kreatiniinitaset.

Veresuhkur

Teatatud on hüperglükeemia juhtudest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Afinitor'iga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav jälgida tühja kõhu seerumi glükoositaset. Kui Afinitor'i manustatakse koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada hüperglükeemiat, on soovitatav sagedasem glükoositaseme jälgimine. Võimaluse korral tuleb enne ravi alustamist Afinitor'iga saavutada optimaalne glükoositaseme regulatsioon.

Vere lipiidid

Teatatud on düslipideemia juhtudest (sealhulgas hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia). Soovitatav on vere kolesterooli- ja triglütseriidide taseme jälgimine enne Afinitor-ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal ning samuti on soovitatav asjakohase ravi rakendamine.

Hematoloogilised näitajad

Teatatud on hemoglobiini, lümfotsüütide, neutrofiilide ja trombotsüütide taseme vähenemisest (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Afinitor'iga ja korrapäraselt ravi ajal on soovitatav teostada täielik vereanalüüs.

Funktsionaalsed kartsinoidtuumorid

Randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskeselises uuringus võrreldi funktsionaalse kartsinoidtuumoriga patsientidel Afinitor'i ja depoo-oktreotiidi platseebo ning depoo-oktreotiidiga. Uuring ei saavutanud esmast efektiivsuse tulemusnäitajat (progresseerumisvaba elulemus, PSF) ning üldise elulemuse vaheanalüüsis olid platseebo- ja depoo-oktreotiidirühmas arvuliselt paremad tulemused. Seega ei ole Afinitor'i ohutus ja efektiivsus funktsionaalse kartsinoidtuumoriga patsientide puhul kindlaks tehtud.

Seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinsete kasvaja prognostilised näitajad

Enne ravi alustamist Afinitor'iga tuleb teha individuaalne kasu-riski hindamine patsientidel, kellel on mittefunktsionaalne seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinne kasvaja ja enne ravi alustamist head prognostilised näitajad, nt kasvaja primaarne päritolu iileumist ning normaalsed kromogranini A väärtused või haigus ei hõlma luukude. Piiratud hulgal tõendeid on esitatud soodsa mõju kohta progressioonivabale elulemusele patsientide alarühmas, kellel kasvaja primaarne päritolu oli iileum (vt lõik 5.1).

Koostoimed

CYP3A4 ja/või mitmeid ravimeid rakust välja pumpava P-glükoproteiini (PgP) inhibiitorite ja indutseerijatega samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui **mõõdukate** CYP3A4 ja/või PgP inhibiitori või indutseerija samaaegset manustamist ei saa vältida, võib kaaluda Afinitor'i annuse korrigeerimist AUC alusel (vt lõik 4.5).

Samaaegne ravi **tugevate** CYP3A4 inhibiitoritega viib everoliimuse plasmakontsentratsiooni märkimisväärse suurenemiseni (vt lõik 4.5). Praegu puuduvad piisavad andmed annustamissoovituste andmiseks sellises olukorras. Seepärast ei ole Afinitor'i ja **tugevate** inhibiitorite samaaegne kasutamine soovitatav.

Kui Afinitor'i võetakse koos suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, on võimalike ravimite koostoimete tõttu vajalik ettevaatus. Kui Afinitor'i võetakse koos suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraatidega (nt pimosiid, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, kinidiin või tungaltera alkaloidide derivaadid), tuleks patsienti jälgida ravimi infolehes kirjeldatud suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Everoliimuse ekspositsioon oli suurenenud kerge (Child-Pugh klass A), mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Afinitor on soovitatav patsientidele, kellel on raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C) ainult juhul, kui võimalik kasu on suurem kui risk (vt lõigud 4.2 and 5.2).

Kliinilise ohutuse ja efektiivsuse kohta hetkel puuduvad andmed, mis toetavad annuse kohandamise soovitusi maksakahjustusega patsientidele kõrvaltoimete esinemise korral.

Vaktsineerimine

Afinitor'i võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.5).

Laktoos

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Haavaparanemise komplikatsioonid

Haavaparanemise häired on rapamütsiini derivaatidele, sh everoliimusele iseloomulik toime. Seetõttu peab olema ettevaatlik Afinitor'i kasutamisel operatsioonieelsel ja -järgsel perioodil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Everoliimus on CYP3A4 substraat ning ka PgP substraat ja mõõdukas inhibiitor. Seetõttu võivad CYP3A4 ja / või PgP-le toimivad ravimid mõjutada everoliimuse imendumist ja järgnevat eliminatsiooni. *In vitro* katsed on näidanud, et everoliimus on CYP 3A4 konkureeriv inhibiitor ja CYP2D6 segatüüpi inhibiitor.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud CYP3A4 ja PgP inhibiitorite ja indutseerijatega on toodud tabelis 2 allpool.

CYP3A4 ja PgP inhibiitorid, mis suurendavad everoliimuse taset
 CYP3A4 või PgP inhibiitorid võivad põhjustada everoliimuse kontsentratsiooni suurenemist veres, vähendades ravimi metabolismi või väljapumpamist soolerakkudest.

CYP3A4 ja PgP indutseerijad, mis vähendavad everoliimuse kontsentratsiooni
 CYP3A4 või PgP indutseerijad võivad vähendada everoliimuse kontsentratsiooni veres, suurendades ravimi metabolismi või väljavoolu soolerakkudest.

Tabel 2 Teiste toimeainete toime everoliimusele

Toimeaine koostoime järgi	Koostoime –Everoliimuse AUC/C_{max} muutus Geomeetriline keskmine suhe (tähteldatud vahemik)	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Tugevad CYP3A4/PgP inhibiitorid</i>		
Ketokonasool	AUC ↑15,3-kordne (vahemik 11,2...22,5) C _{max} ↑4,1-kordne (vahemik 2,6...7,0)	Afinitor'i ja tugevate inhibiitorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Itrakonasool, posakonasool, vorikonasool	Koostoimeid ei ole uuritud. On oodata everoliimuse kontsentratsiooni olulist suurenemist.	
Telitromütsiin, klaritromütsiin		
Nefasodoon		
Ritonaviir, atasanaviir, sakvinaaviir, darunaviir, indinaviir, nelfinaviir		
<i>Mõõdukad CYP3A4/PgP inhibiitorid</i>		
Erütromütsiin	AUC ↑4,4-kordne (vahemik 2,0...12,6) C _{max} ↑2,0-kordne (vahemik 0,9...3,5)	Ettevaatlik peab olema juhul, kui mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite või PgP inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida. Kui patsient vajab samaaegset ravi mõõduka CYP3A4 või PgP inhibiitoriga, võib kaaluda annuse vähendamist 5 mg või 2,5 mg-ni ööpäevas. Kuid sellise annuse korrigeerimise kohta kliinilised andmed puuduvad. Inimestevaheliste erinevuste tõttu ei pruugi soovitatav annuse korrigeerimine olla optimaalne kõikide inimeste jaoks, seetõttu on soovitatav kõrvaltoimete hoolikas jälgimine. Kui mõõduka inhibiitori kasutamine lõpetatakse, siis tuleb arvestada puhastumisperiodiks vähemalt 2...3 päeva
Imatiniib	AUC ↑3,7-kordne C _{max} ↑2,2-kordne	
Verapamiil	AUC ↑3,5-kordne (vahemik 2,2...6,3) C _{max} ↑2,3-kordne (vahemik 1,3...3,8)	
Suukaudne tsüklosporiin	AUC ↑2,7-kordne (vahemik 1,5...4,7) C _{max} ↑1,8-kordne (vahemik 1,3...2,6)	
Flukonasool	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	
Diltiaseem		
Dronedaron	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	

Amprenaviir, fosamprenaviir	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist.	(enimkasutatavate mõõdukate inhibiitorite keskmine eliminatsiooniaeg), enne kui võetakse uuesti kasutusele Afinitor'i annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist.
Greibimahl või muu toit, mis mõjutab CYP3A4/PgP	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni suurenemist (toime on väga varieeruv).	Kooskasutamist tuleb vältida.
CYP3A4 tugevad ja mõõdukad indutseerijad		
Rifampitsiin	AUC ↓63% (vahemik 0...80%) C _{max} ↓58% (vahemik 10...70%)	CYP3A4 tugevate indutseerijate samaaegset kasutamist tuleb vältida. Kui on vaja samaaegselt manustada CYP3A4 tugevat indutseerijat, tuleb kaaluda Afinitor'i annuse suurendamist 5 mg või väiksema annuse kaupa 10 mg-lt 20 mg-ni ööpäevas indutseerijate võtmise järgselt 4. ja 8. päeval. See Afinitor'i annus peaks tagama AUC väärtused vahemikus, mida täheldatakse indutseerijate samaaegse manustamiseta. Samas puuduvad kliinilised andmed sellise annuse kohandamise kohta. Kui ravi indutseerijaga lõpetatakse, siis tuleb arvestada puhastumisperiodiks vähemalt 3...5 päeva (mõistlik aeg olulise ensüümi deinduktsiooniks), enne kui võetakse uuesti kasutusele Afinitor'i annus, mida kasutati enne samaaegselt kasutamise alustamist.
Deksametasoon	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Efavirens, nevirapiin	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni vähenemist.	
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ei ole uuritud. Oodata on plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist.	

Ained, mille plasmakontsentratsioon võib everoliimuse toimel muutuda

In vitro tulemuste põhjal ei ole tõenäoline PgP, CYP3A4 ja CYP2D6 inhibeerimine suukaudsete 10 mg ööpäevaste annuste manustamise järgselt saavutatud süsteemsete kontsentratsioonide puhul. Siiski ei saa välistada CYP3A4 ja PgP inhibeerimist sooles. Koostoimete uuring tervetel uuritavatel näitas, et suukaudne CYP3A tundliku substraadi midasolaami ja everoliimuse samaaegne manustamine viis midasolaami C_{max} 25% tõusuni ja midasolaami AUC_(0-inf) 30% tõusuni. Mõju on tõenäoliselt põhjustatud soole CYP3A4 inhibeerimisest everoliimuse poolt. Seega võib everoliimuse mõjutada samaaegselt suukaudselt manustatud CYP3A4 substraatide biosaadavust. Siiski ei ole süsteemselt manustatud CYP3A4 substraatide ekspositsioonile oodata kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 4.4).

Everoliimuse ja depoo-oktreotiidi koosmanustamisel suurenes oktreotiidi minimaalne plasmakontsentratsioon (C_{min}) geomeetrilise keskmise suhtega (everoliimus/platseebo) 1,47. Kliiniliselt olulist toimet everoliimuse efektiivsuse vastusele kaugelearenenud neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel ei suudetud kindlaks teha.

Everoliimuse ja eksemestaani koosmanustamine tõstis eksemestaani C_{\min} ja C_{2h} vastavalt 45% ja 64%. Siiski ei olnud vastavad östradioli tasemed püsikontsentratsiooni tingimustel (4 nädalat) kahe ravirühma vahel erinevad. Seda kombinatsiooni saavate hormoonretseptor-positiivse kaugelearenenud rinnavähiga patsientide hulgas ei täheldatud eksemestaaniga seotud kõrvalnähtude esinemise tõusu. Eksemestaani taseme tõus ei mõjuta tõenäoliselt efektiivsust või ohutust.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega kooskasutamine

Patsientidel, kes kasutavad samal ajal AKE inhibiitorit (nt ramipriil), võib olla suurem angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Vaktsineerimine

Afinitor võib mõjutada organismi immuunreaktsiooni vaktsiinile, seega võib vaktsineerimine Afinitor'i võtmise ajal olla vähemtõhus. Afinitor'i võtmise ajal tuleb hoiduda elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.4). Elusvaktsiinid on näiteks: intranasaalne gripivaktsiin, leetrite, mumps ja punetiste vaktsiin, poliomüeliidi elusvaktsiin, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) vaktsiin, kollalpalaviku, tuulerõugete ja TY21a tüüfuse vaktsiinid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/ Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad everoliimuse võtmise ajal ja kuni kaheksa nädala jooksul pärast ravi lõppu kasutama kõrge efektiivsusega rasestumisvastast meetodit (nt suukaudne, süstitav või implanteeritav hormonaalne östrogeni mitte sisaldav rasestumisvastane vahend, progesterooni sisaldav kontratseptiiv, hüsterektoomia, munajuhade sterilisatsioon, seksuaalvahekorra hoidumine, barjäärimeetodid, emakasisene vahend ja/või naise/mehe steriliseerimine). Meessoost patsientidel ei tohi keelata üritada last saada.

Rasedus

Everoliimuse kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas embrüotoksilisust ja fetotoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata.

Everoliimust ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit.

Imetamine

Ei ole teada, kas everoliimus eritub inimese rinnapiima. Kuid rottidel erituvad everoliimus ja/või selle metaboliidid kergesti rinnapiima (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi naised everoliimuse võtmise ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Everoliimuse võimalik infertiilne toime mees- ja naispatsientidele on teadmata, sellegi poolest on naispatsientidel leitud amenorröa (sekundaarne amenorröa ja teised menstruatsiooni ebareeglipärasused) ja sellega seotud luteiniseeriva hormooni (LH)/folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) vahelist tasakaalutust. Mittekliinilistes uuringutes on leitud, et ravi everoliimusega võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Afinitor võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada, et nad oleksid ettevaatlikud autojuhtimisel ja masinatega töötamisel, kui neil tekib Afinitor-ravi ajal väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on kogutud üheteistkümnest kliinilisest uuringust, kus raviti Afinitor'iga kokku 2879 patsienti, uuringutest viis olid randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga III faasi uuringud ja kuus olid avatud I faasi ja II faasi uuringud seoses kinnitatud näidustustega.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed (sagedus $\geq 1/10$) ohutuse koondandmetes olid (esinemissageduse kahanemise järjekorras): stomatiit, lööve, väsimus, kõhulahtisus, infektsioonid, iiveldus, söögiisu vähenemine, aneemia, düsgeusia, pneumoniit, perifeerne turse, hüperglükeemia, astenia, sügelus, kaalulangus, hüperkolesteroleemia, ninaverejooks, kõha ja peavalu.

Kõige sagedamini esinenud 3...4. astme kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) olid stomatiit, aneemia, hüperglükeemia, infektsioonid, väsimus, kõhulahtisus, pneumoniit, astenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, düspnoe, proteiinuuria, lümfopeenia, verejooks, hüpofosfateemia, lööve, hüpertensioon, pneumoonia,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine ja melliitdiabeet. Raskusastmed on määratud CTCAE versiooni 3.0 ja 4.03 järgi.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Tabelis 3 on ohutusandmete koondamisel saadud registreeritud kõrvaltoimete esinemissageduste kategooriad. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate kaupa. Esinemissageduste kategooriad põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3 Kliinilistes uuringutes registreeritud kõrvaltoimed

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Infektsioonid ^{a*}
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage	Aneemia
Sage	Trombotsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, lümfopeenia
Aeg-ajalt	Pantsütopeenia
Harv	Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus-ja toitumishäired	
Väga sage	Söögiisu vähenemine, hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia
Sage	Hüpertriglütserideemia, hüpofosfateemia, diabeet, hüperlipideemia, hüpokaleemia, dehüdratsioon, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	Düsgeusia, peavalu
Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse häire
Silma kahjustused	
Sage	Silmalauude turse
Aeg-ajalt	Konjunktiviit
Südame häired	
Aeg-ajalt	Südame paispuudulikkus
Vaskulaarsed häired	
Sage	Verejooks ^b , hüpertensioon
Aeg-ajalt	Õhetus, süvaveeni tromboos

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	Pneumoniit ^c , ninaverejooks, köha
Sage	Düspnoe
Aeg-ajalt	Veriköha, kopsuarteri emboolia
Harv	Äge respiratoorne distress-sündroom
Seedetrakti häired	
Väga sage	Stomatiit ^d , kõhulahtisus, iiveldus
Sage	Oksendamine, suukuivus, kõhuvalu, limaskestapõletik, valulik suu, düspepsia, düsfaagia
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage	Lööve, sügelus
Sage	Naha kuivus, küünekahjustus, kergekujuline alopeetsia, akne, erüteem, küünte murdumine, palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, naha irdumine, nahakahjustus
Harv	Angioödeem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	Artralgia
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Proteинуuria*, vere kreatiniinisalduse tõus, neerupuudulikkus*
Aeg-ajalt	Sagenenud urineerimine päevasel ajal, äge neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Ebaregulaarne menstratsioonitsükkel ^e
Aeg-ajalt	Amenorröa ^e
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	Väsimus, asteenia, perifeersed tursed
Sage	Püreksia
Aeg-ajalt	Mittekardiaalne rindkerevalu, haavaparanemise häired
Uuringud	
Väga sage	Kaalulangus
*	Vt ka alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“
a	Hõlmab kõiki organsüsteemi klassi „infektsioonid ja infestatsioonid“ kuuluvaid reaktsioone sealhulgas (sage) pneumoonia, kuseteede infektsioon; (aeg-ajalt) bronhiit, <i>herpes zoster</i> , sepsis, abstsess ja mõned oportunistlike infektsioonide juhud [nt aspergilloos, kandidiaas, <i>pneumocystis jirovecii (carinii)</i> põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) ja B-hepatiit (vt ka lõik 4.4)] ning (harv) viiruslik müokardiit
b	Sisaldab erinevaid veritsuse episoodide erinevates kehapiirkondades, mida ei ole loetletud eraldi
c	Hõlmab (väga sage) pneumoniiti, (sage) interstitsiaalset kopsuhaigust, kopsuinfiltratsiooni ja (harv) pulmonaalne alveolaarne hemorraagia, kopsukahjustus ja alveoliit
d	Hõlmab (väga sage) stomatiiti, (sage) aftooset stomatiiti, suu- ja keelehaavandeid ja (aeg-ajalt) keelevalu, glossiiti.
e	Esinemissagedus põhineb 10- kuni 55-aastastelt naistelt kogutud koondandmetel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud tõsiste B-hepatiidi reaktiveerumise juhtudega, sealhulgas surmlõppega. Infektsiooni reaktivatsioon on immunosupressiooni perioodil oodatav.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes kirjeldustes on everoliimust seostatud neerupuudulikkuse (sealhulgas surmlõppega) juhtude ja proteinuuriaga. Soovitav on neerufunktsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud amenorröa juhtudega (sekundaarne amenorröa ja teised menstruatsiooni ebareeglipärasused).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on everoliimust seostatud *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) põhjustatud pneumoonia (PJP, PCP) juhtudega, mõnel juhul surmlõppega (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetes spontaansetes teatistes on teatatud angioödeemist AKE inhibiitorite samaaegse kasutamisega ja ilma (vt lõik 4.4).

Eakad

Ohutuse koondandmetes oli 37% Afinitor-ravi saavatest patsientidest ≥ 65 -aastased. Patsientide osakaal, kes kõrvaltoimete tõttu ravi katkestab oli suurem ≥ 65 -aastaste hulgas (20% vs 13%). Kõige sagedamini ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimed olid pneumoniit (sealhulgas interstitsiaalne kopsuhaigus), stomatiit, väsimus ja düspnoe.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused inimestel registreeritud üleannustamisjuhtudega on piiratud. Kuni 70 mg üksikannuste manustamisel on esinenud aktsepteeritav akuutne talutavus. Kõigi üleannustamisjuhtude korral tuleb võtta tarvitusele üldtoetavad meetmed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE10

Toimemehhanism

Everoliimus on selektiivne mTORi (imetajate rapamütsiinimärklaua) inhibiitor. mTOR on seriini-treoniini võtmekinaas, mille aktiivsus on teadaolevalt ülesreguleeritud paljudes inimese kasvajas. Everoliimus seondub intratsellulaarse proteiiniga FKBP-12, moodustades kompleksi, mis inhibeerib mTOR kompleks-1 (mTORC1) aktiivsust. mTORC1 signaaliülekanne pärssimine muudab valkude transleerimist ja sünteesi, vähendades S6 ribosomaalse proteiini kinaasi (S6K1) ja eukariootse pikenemise faktoriga 4E seonduva proteiini (4EBP-1) aktiivsust, mis reguleerivad rakutsükli, angiogeneesi ja glükolüüsi osalevaid valke. Arvatakse, et S6K1 fosforüülib östrogeenireseptori aktivatsiooni domeeni 1, mis vastutab ligandist mittesõltuva retseptori aktivatsiooni eest. Everoliimus vähendab kasvaja angiogeneesi potentsiaalset vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) sisaldust. Everoliimus on kasvajarakkude, endoteelirakkude, fibroblastide ja veresoontega seotud silelihasrakkude kasvu ja jagunemise tugev inhibiitor. On näidatud, et everoliimus vähendab soliidtuumorites glükolüüsi *in vitro* ja *in vivo*.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hormoonretseptor-positiivne kaugelearenenud rinnavähk

BOLERO-2 (uuring CRAD001Y2301), randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline III faasi uuring Afinitor + eksemestaan vs. platseebo + eksemestaan viidi läbi postmenopausaalsetel naistel, kellel oli kaugelearenenud östrogeenretseptor-positiivne, HER2/neu negatiivne letrosooli- või anastroooliravi järgselt taastekinud või progresseerunud rinnavähk. Randomiseerimine stratifitseeriti eelneva hormoonravi dokumenteeritud tundlikkuse ja vistseraalsete metastaaside

olemasolu järgi. Tundlikkus eelnevale hormoonravile oli defineeritud kui (1) dokumenteeritud kliiniline kasu (täielik ravivastus, *complete response* [CR], osaline ravivastus, *partial response* [PR], stabiilne haigus ≥ 24 nädalat) vähemalt ühele hormoonravi meetodi puhul kaugelearenenud haiguse korral või (2) vähemalt 24 kuud kestnud hormonaalne adjuvantravi enne haiguse taastekkimist.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), mida hinnati RECIST (solliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) järgi tuginedes uurija hinnangule (kohalik radioloogia). Toetav PFS analüüs tugines sõltumatule tsentraalsele radioloogilisele ülevaatele.

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus (*overall survival*, OS), objektiivse ravivastuse määr, kliinilise kasu määr, ohutus, elukvaliteedi muutus (*change in quality of life*, QoL) ja aeg ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) halvenemiseni.

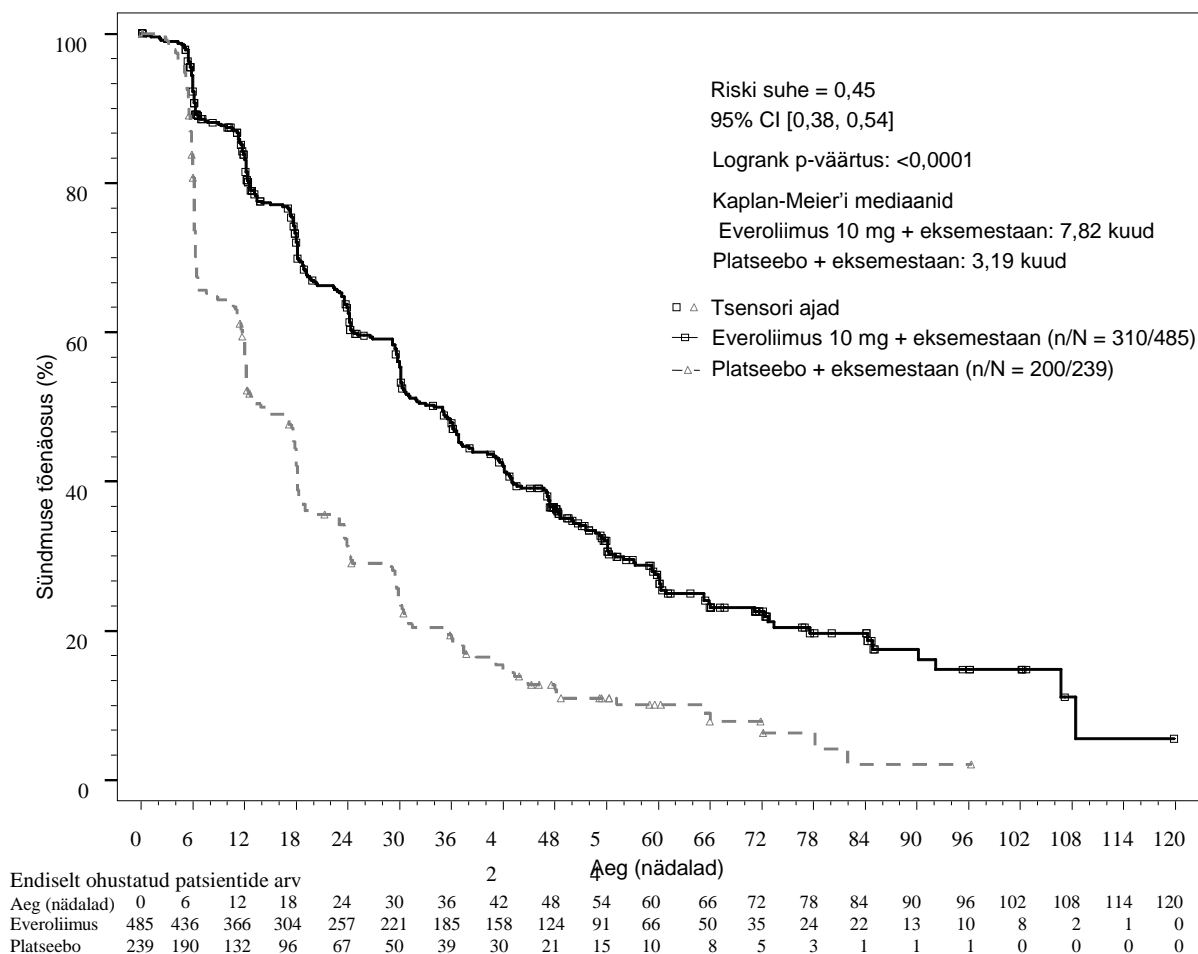
Kokku randomiseeriti 724 patsienti suhtes 2:1 everoliimus (10 mg päevas) + eksemestaan (25 mg päevas) (n=485) või platseebo + eksemestaan (25 mg päevas) (n=239) ravirühma. Lõplikul OS analüüsil, oli everoliimusravi kestuse mediaanväärtus 24,0 nädalat (vahemik 1,0...199,1 nädalat). Eksemestaanravi kestuse mediaanväärtus oli pikem everoliimus + eksemestaani rühmas ehk 29,5 nädalat (1,0...199,1) võrreldes 14,1 nädalaga (1,0...156,0) platseebo + eksemestaani rühmas.

Esmase tulemusnäitaja efektiivsuse tulemused saadi lõplikust PFS analüüsist (vt tabel 4 ja joonis 1). Platseebo + eksemestaani rühma patsiendid ei läinud progressiooni esinemisel üle everoliimusele.

Tabel 4 BOLERO-2 efektiivsuse tulemused

Analüüs	Afinitor ^a n = 485	Platseebo ^a n = 239	Riski määr	p väärtus
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)				
Uurija radioloogiline vaatlus	7,8 (6,9 kuni 8,5)	3,2 (2,8 kuni 4,1)	0,45 (0,38 kuni 0,54)	<0,0001
Sõltumatu radioloogiline vaatlus	11,0 (9,7 kuni 15,0)	4,1 (2,9 kuni 5,6)	0,38 (0,31 kuni 0,48)	<0,0001
Üldise elulemuse mediaan (kuud) (95% CI)				
Üldise elulemuse mediaan	31,0 (28,0...34,6)	26,6 (22,6...33,1)	0,89 (0,73...1,10)	0,1426
Parim üldine ravivastus (%) (95% CI)				
Objektiivse ravivastuse määr ^b	12,6% (9,8 kuni 15,9)	1,7% (0,5 kuni 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Kliinilise kasu määr ^c	51,3% (46,8 kuni 55,9)	26,4% (20,9 kuni 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a Pluss eksemestaan ^b Objektiivse ravivastuse määr = osalise või täieliku ravivastusega patsientide osakaal ^c Kliinilise kasu määr = osalise või täieliku ravivastusega või ≥ 24 nädalat stabiilse haigusega patsientide osakaal ^d Ei ole asjakohane ^e p väärtus saadakse täpsest Cochran-Mantel-Haenszel testist kasutades Cochran-Armitage permutatsiooni testi stratifitseeritud versiooni.				

Joonis 1 BOLERO-2 Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (uurija radioloogiline ülevaade)



Hinnangulist PFS raviefekti toetas planeeritud alarühma PFS analüüs vastavalt uurija hinnangule. Kõigist analüüsitud alarühmadest (vanus, tundlikkus eelnevale hormonaalravile, haaratud organite arv, ainult luukollete staatus algtaasel ja vistseraalsete metastaaside olemasolu. Samuti suuremates demograafilistes ja prognostilistes alarühmades) nähti positiivset raviefekti everoliimuse + eksemestaaniga, kus hinnanguline riski suhe (HR) võrreldes platseebo + eksemestaaniga oli vahemikust 0,25 kuni 0,60.

QLQ-C30 globaalse ja funktsionaalse skoori halvenemiseni kulunud ajas ei märgatud kahe ravirühma vahel erinevusi ($\geq 5\%$).

BOLERO-6 (uuring CRAD001Y2201) oli kolme ravirühmaga randomiseeritud avatud II faasi uuring, kus võrreldi everoliimust kombinatsiooniga eksemestaaniga ning everoliimust ja kapetsitabiini kumbagi monoterapiiana eelneva letrosooliga või anastrosooliga ravi järgselt taastekkinud või progresseerunud postmenopausaalsete östrogeenretseptor-positiivsete, HER2/neu negatiivsete, lokaalselt levinud, korduva või metastaatilise rinnavähiga naiste ravimiseks.

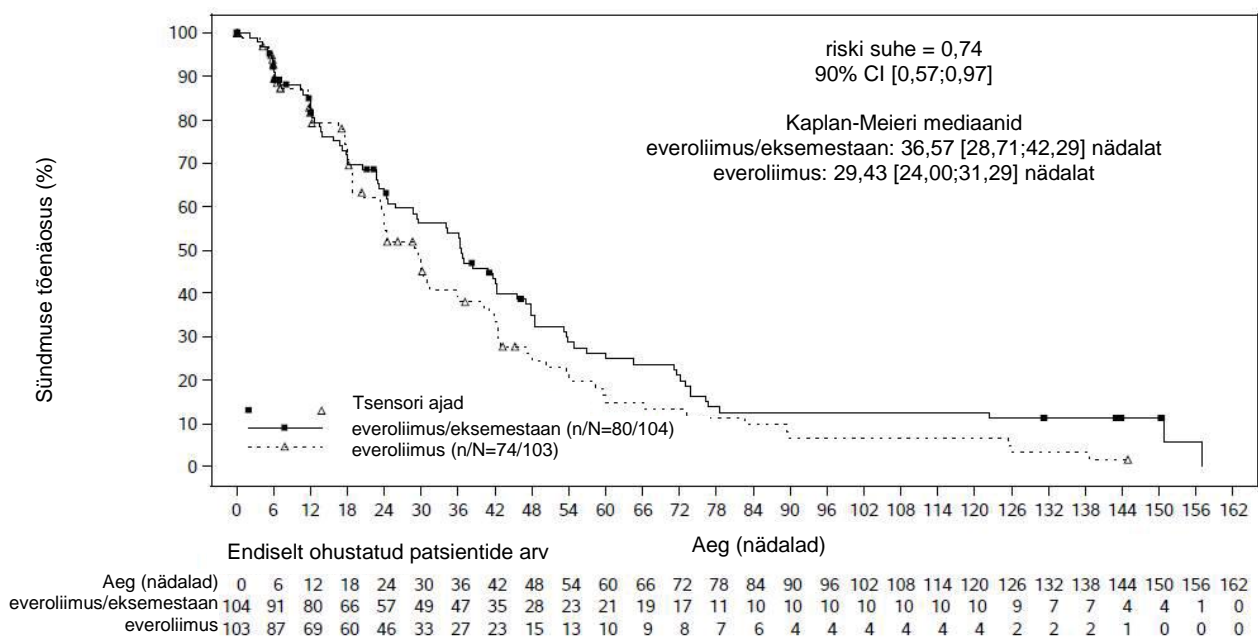
Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli PFS HR everoliimuse + eksemestaani ja everoliimuse monoterapiia korral. Põhiline teisene tulemusnäitaja oli PFS HR everoliimuse + eksemestaani ja kapetsitabiini monoterapiia korral.

Ülejäänud teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid OS, objektiivse ravivastuse määr, kliinilise kasu määr, ohutus, ECOG PS halvenemise aeg, QoL halvenemine ja raviga rahulolu (*treatment satisfaction*, TSQM). Ametlikke statistilisi võrdlusi ei planeeritud.

Kokku randomiseeriti 309 patsienti suhtes 1:1:1 saama everoliimust (10 mg ööpäevas) kombinatsioonis eksemestaaniga (25 mg ööpäevas) (n=104), ainult everoliimust (10 mg ööpäevas) (n=103) või kapetsitabiini (1250 mg/m² annust kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1 nädal puhkust, 3-nädalane tsükkel) (n=102). Andmete kogumise hetkel oli ravi keskmine kestus everoliimus + eksemestaani rühmas 27,5 nädalat (vahemikus 2,0...165,7), everoliimuse rühmas 20 nädalat (1,3...145,0) ja kapetsitabiini rühmas 26,7 nädalat (1,4...177,1).

Kohaliku uurija hinnang, mis põhines vaadeldud 154 PFS juhtumil, näitas lõpliku PFS analüüsitulemuse hinnanguliseks HR 0,74 (90% CI: 0,57; 0,97) everoliimuse + eksemestaani rühma kasuks everoliimuse rühma ees. PFS mediaan oli vastavalt 8,4 kuud (90% CI: 6,6; 9,7) ja 6,8 kuud (90% CI: 5,5; 7,2).

Joonis 2 BOLERO-6 Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine)



Põhilise teisese tulemusnäitaja PFS puhul oli hinnanguline HR 1,26 (90% CI: 0,96; 1,66) kapetsitabiini kasuks everoliimus + eksemestaani kombinatsioonrühma ees kokku 148 vaadeldud PFS juhu põhjal.

Teisese tulemusnäitaja OS tulemused ei järginud esmase tulemusnäitaja PFS, vaid eelistas ainult everoliimuse rühma. Hinnanguline HR oli 1,27 (90% CI: 0,95; 1,70). OS võrdluse hinnanguline HR everoliimus + eksemestaani kombinatsioonrühmas võrrelduna kapetsitabiini rühmaga oli 1,33 (90% CI: 0,99; 1,79).

Kaugelearenenud pankrease päritolu neuroendokriinsed kasvajakad (pNET)

RADIANT-3 (uuring CRAD001C2324) oli III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpimeuuring, kus võrreldi Afinitor'i pluss parima toetava ravi (*best supportive care*, BSC) ning platseebo pluss BSC kasutamist kaugelearenenud pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel. Uuringus demonstreeriti Afinitor'i statistiliselt olulist kliinilist tõhusust võrreldes platseeboga, mida näitas keskmine PFS 2,4-kordne pikenedamine (11,04 kuud ja 4,6 kuud), (HR 0,35; 95% CI: 0,27; 0,45; p<0,0001) (vt tabel 5 ja joonis 3).

Uuringus RADIANT-3 osalesid kõrgelt ning mõõdukalt diferentseerunud kaugelearenenud pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvajatega patsiendid, kelle haigus oli eelneva 12 kuu jooksul progresseerunud. Osana parimast toetavast ravist oli lubatud ravi somatostatiini analoogidega.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mida hinnati RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid) alusel. Pärast radioloogiliselt tõendatud haiguse progresseerumist võis uuringuarst pimendatud ravi avada. Patsiendid, kes olid randomiseeritud saama platseebot, võisid seejärel saada avatud sildiga Afinitor'i.

Teisesteks tulemusnäitajateks olid ohutus, objektiivse ravivastuse määr, ravivastuse kestus ja OS.

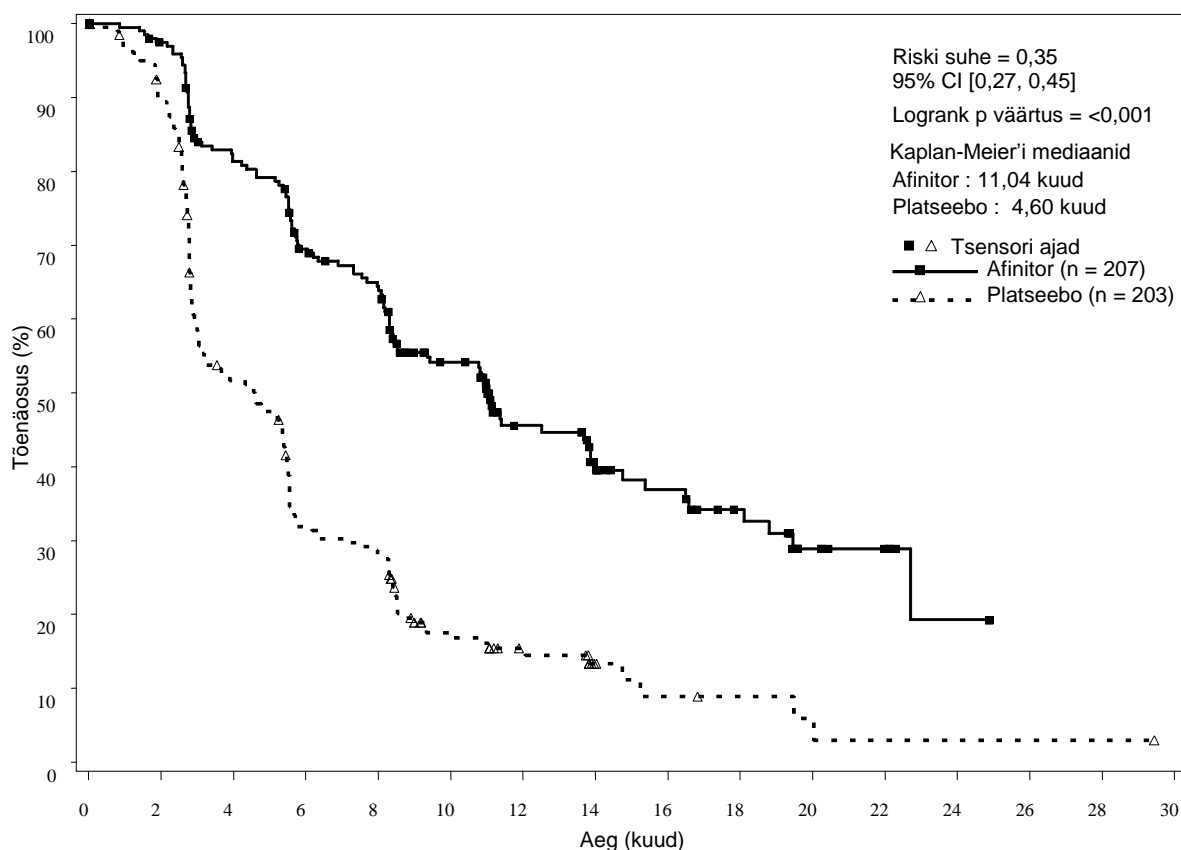
Kokku randomiseeriti 410 patsienti suhtes 1:1 saama Afinitor'i 10 mg ööpäevas (n = 207) või platseebot (n = 203). Demograafilised tunnused olid hästi tasakaalustatud (keskmine vanus 58 aastat, 55% mehed, 78,5% valge rassi esindajad). Viiskümmend kaheksa protsenti mõlema grupi patsientidest said eelnevalt süsteemset ravi. Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli everoliimust saanud patsientidel 37,8 nädalat (vahemikus 1,1...129,9 nädalat) ja platseebot saanud patsientidel 16,1 nädalat (vahemikus 0,4...147,0 nädalat).

Haiguse progresseerumisel või pärast uuringu pimekoodide avamist, viidi 203-st algselt platseeborühma randomiseeritud patsiendist 172 (84,7%) üle Afinitor'i avatud uuringurühma. Ravi mediaankestus oli avatud uuringurühmas kõiki patsiente arvestades 47,7 nädalat, 67,1 nädalat 53-l everoliimuse rühma randomiseeritud patsiendil, kes viidi üle everoliimuse avatud uuringurühma ning 44,1 nädalat 172-l platseeborühma randomiseeritud patsiendil, kes viidi üle everoliimuse avatud uuringurühma.

Tabel 5 RADIANT-3 – Efektiivsuse tulemused

Populatsioon	Afinitor n = 207	Platseebo n = 203	Riski suhe (95% CI)	p-väärtus
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud) (95% CI)				
Uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Sõltumatu radioloogiline hindamine *	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Üldise elulemuse mediaankestus (kuud) (95% CI)				
Üldise elulemuse mediaankestus	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Joonis 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine)



Endiselt ohustatud patsientide arv

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

Kaugelearenenud seedetrakti ja kopsu päritolu neuroendokriinsed kasvajakad

RADIANT-4 (uuring CRAD001T2302), oli III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime uuring, kus võrreldi Afinitor'i pluss parima toetava ravi (*best supportive care*, BSC) ning platseebo pluss BSC kasutamist kaugelearenenud kõrgelt diferentseerunud (1. raskusaste või 2. raskusaste) mittefunktsionaalsete seedetrakti ja kopsu päritolu neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel, kellel ei ole anamneesis ega käesolevalt kartsinoidsündroomi aktiivseid sümptome.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mis määrati sõltumatu radioloogilisel hindamisel RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumid) alusel. Täiendav progressioonivaba elulemuse analüüs põhines kohaliku uurija ülevaatel. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, üldine ravivastuse määr, haiguse ohjamise määr, ohutus, elukvaliteedi muutus (FACT-G) ning aeg Maailma Terviseorganisatsiooni toimetulekuvõime (*WHO PS*) languseni.

Suhtes 2:1 randomiseeriti kokku 302 patsienti, kes said kas ravi everoliimusega (10 mg ööpäevas) (n=205) või platseebot (n=97). Uuring oli üldiselt tasakaalustatud demograafiliste näitajate ja haiguse omaduste alusel (mediaanvanus 63 aastat [vahemik 22 kuni 86], 76% euroopiidse rassi esindajad, somatostatiini analoogi [SSA] eelnev kasutamine). Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli Afinitor'i saanud patsientidel 40,4 nädalat ja platseebot saanud patsientidel 19,6 nädalat. Haiguse progresseerumisel ei viidud platseeborühma patsiente üle everoliimuse rühma.

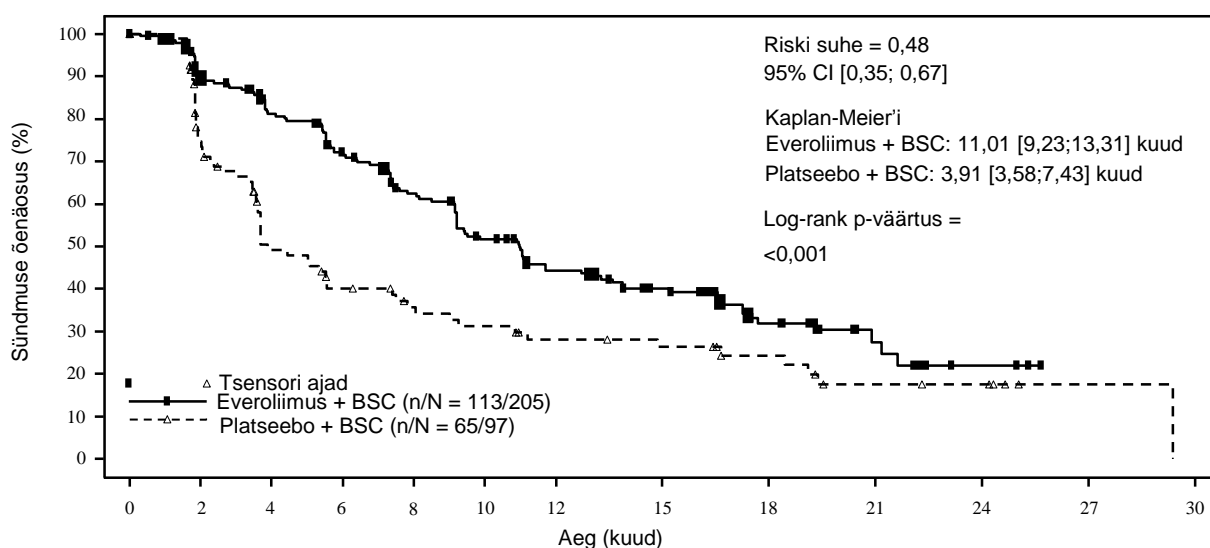
Efektiivsuse esmased tulemusnäitajad saadi lõplikust progressioonivaba elulemuse analüüsist (vt tabel 6 ja joonis 4).

Tabel 6 RADIANT-4 – Progressioonivaba elulemuse tulemused

Populatsioon	Afinitor n=205	Platseebo n=97	Riski suhe (95% CI)	p-väärtus ^a
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud) (95% CI)				
Sõltumatu radioloogiline hindamine	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,0001
Uuringuarsti poolne radioloogiline hindamine	13,96 (11,2; 17,7)	5,45 (3,7; 7,4)	0,39 (0,28; 0,54)	<0,0001

^a Ühepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist

Joonis 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõverad (sõltumatu radioloogiline hindamine)

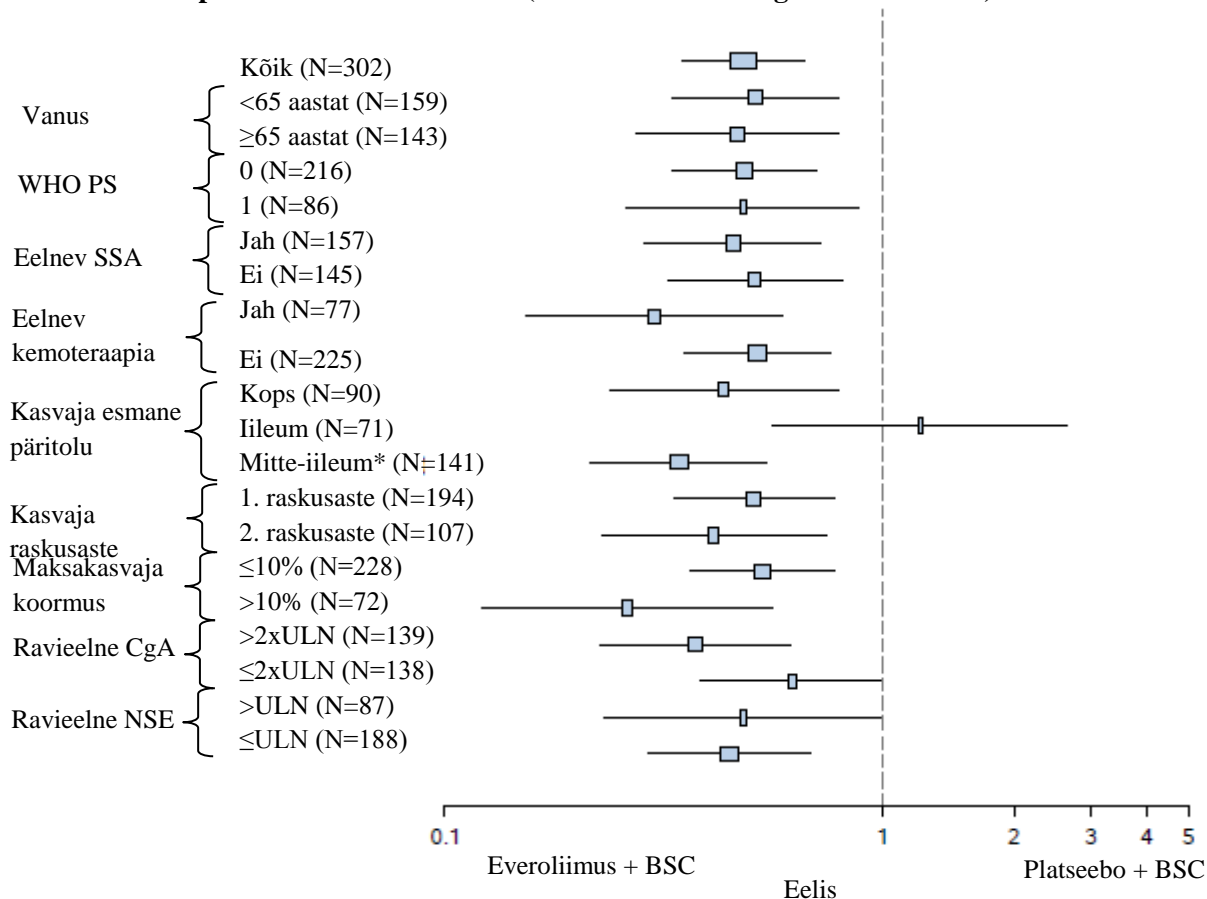


Endiselt ohustatud patsientide arv

Aeg(kuud)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everoliimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Platseebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Täiendavates analüüsidest täheldati kõikides alarühmades positiivset raviefekti, välja arvatud patsientide alarühmades, kus kasvaja esmane päritolu oli iileum (iileum: riski suhe=1,22 [95% CI: 0,56 kuni 2,65]; mitte-iileum: riski suhe=0,34 [95% CI: 0,22 kuni 0,54]; kops: riski suhe=0,43 [95% CI: 0,24 kuni 0,79]) (vt joonis 5).

Joonis 5 RADIANT-4 – Progressioonivaba elulemus vastavalt eelnevalt määratletud patsientide alarühmadele (sõltumatu radioloogiline hindamine)



*Mitte-iileum: magu, käärsool, pärasool, ussripik, umbsool, kaksteistsõrmiksool, tühisool, teadmata primaarse päritoluga kartsinoom ja päritolu teistest seedetrakti osadest

ULN: Normi ülemine piir

CgA: Kromogranin A

NSE: Neuronspetsiifiline enolaas

Riski suhe (95% CI) stratifitseeritud Cox-mudelid.

Planeeritud üldise elulemuse vaheanalüüs pärast 101 surma (191 st, mida vaja lõplikuks analüüsiks) ja 33 kuu kontrollis oli paremad tulemused everoliimuse rühmas; samas ei täheldatud üldises elulemuses statistiliselt olulist erinevust (riski suhe=0,73 [95% CI: 0,48 kuni 1,11; p=0,071]).

Kahe uuringurühma vahel ei täheldatud erinevust ajas MTO toimetulekuvõime olulise languseni (≥1 punkti) ega ajas elukvaliteedi olulise languseni (FACT-G üldskoori langus ≥7 punkti).

Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoom

Metastaatilise neerurakk-kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal või pärast ravi VEGFR-TKI (vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori türosiini kinaasi inhibiitorit) pärssiva ravimiga (sunitiniib, sorafeniib või nii sunitiniib kui ka sorafeniib), viidi läbi rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime III faasi uuring, RECORD-1 (uuring CRAD001C2240), kus võrreldi everoliimuse 10 mg ööpäevast annust platseeboga, kusjuures mõlemal juhul rakendati ka parimaid toetavaid meetmeid. Lubatud oli ka eelnev ravi bevatsizumabi ja α -interferooniga. Patsiendid stratifitseeriti vastavalt MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) prognostilisele skoorile (madala, keskmise ja kõrge riskiga grupid) ja eelnevale vähiravile (1 või 2 eelnevat VEGFR-TKIid).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus, mille dokumenteerimisel kasutati RECIST (ravivastuse hindamise kriteeriumid tuumorite korral, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriteeriume ja mida hinnati sõltumatu keskse pimeülevaatus teel. Teised tulemusnäitajad olid ohutus, objektiivse tuumori ravivastuse sagedus, üldine elulemus, haigusega seotud sümptomid ja elukvaliteet. Pärast dokumenteeritud radioloogilist progressiooni võis uurija patsiendid pimeuuringust välja arvata: need, kes olid randomiseeritud platseebogrussi, said avatud harus hakata võtma 10 mg everoliimust ööpäevas. Sõltumatu andmekontrolli komitee (*The Independent Data Monitoring Committee*) soovitas kõnealuse uuringu lõpetada teise vaheanalüüsi ajal, kuna esmane tulemusnäitaja oli saavutatud.

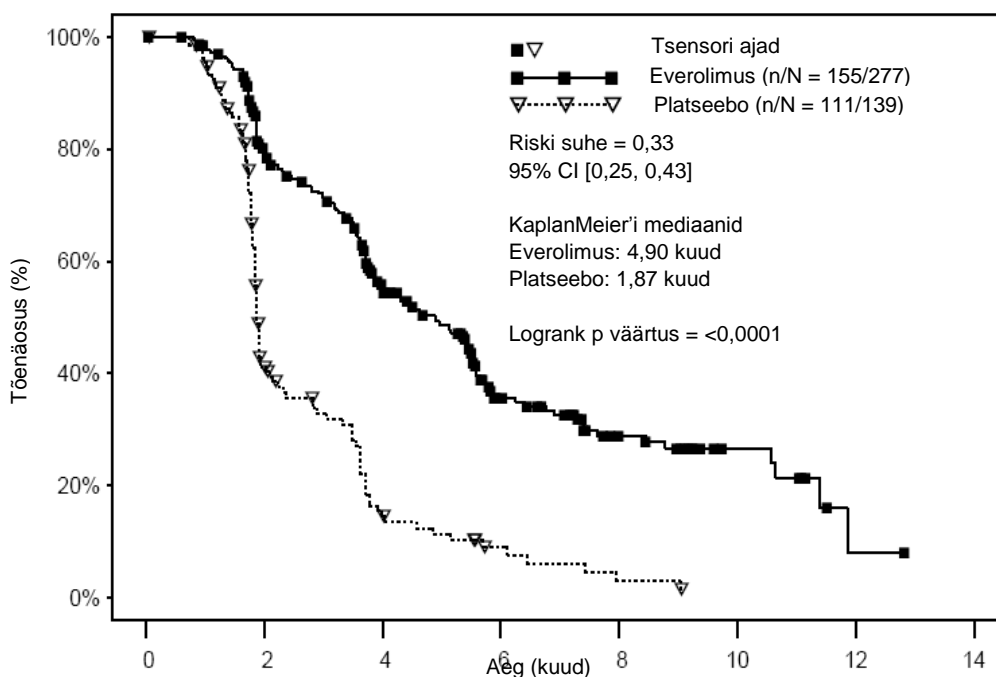
Kokku randomiseeriti suhtes 2 : 1 416 patsienti, kes võtsid Afinitor'i (n = 277) või platseebot (n = 139). Uuring oli demograafiliselt tasakaalus (kogu uuringupopulatsiooni keskmine vanus [61 aastat; vahemikus 27...85], 78% mehi, 88% valgenahalisi, eelnevat VEGFR-TKI ravi saanud osakaal [1...74%, 2...26%]). Pimendatud uuringuravi kestuse mediaan oli everoliimust saanud patsientidel 141 päeva (vahemikus 19...451 päeva) ja platseebot saanud patsientidel 60 päeva (vahemikus 21...295 päeva).

Afinitor oli esmase tulemusnäitaja - progressioonivaba elulemuse – osas platseebost parem, alandades statistiliselt olulisel määral (67%) progressiooni või surma riski (vt tabel 7 ja joonis 6).

Tabel 7 RECORD-1 – Progressioonivaba elulemuse tulemused

Populatsioon	n	Afinitor n = 277	Platseebo n = 139	Riski suhe (95%CI)	p-väärtus
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud) (95% CI)					
Esmane analüüs					
Kõik (sõltumatu keskne pimeülevaatus)	416	4,9 (4,0...5,5)	1,9 (1,8...1,9)	0,33 (0,25...0,43)	<0,0001 ^a
Toetavad / tundlikkusanalüüsid					
Kõik (uurija teostatud kohalik ülevaatus)	416	5,5 (4,6...5,8)	1,9 (1,8...2,2)	0,32 (0,25...0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognostiline skoor (sõltumatu keskne pimeülevaatus)</i>					
Madal risk	120	5,8 (4,0...7,4)	1,9 (1,9...2,8)	0,31 (0,19...0,50)	<0,0001
Keskmine risk	235	4,5 (3,8...5,5)	1,8 (1,8...1,9)	0,32 (0,22...0,44)	<0,0001
Kõrge risk	61	3,6 (1,9...4,6)	1,8 (1,8...3,6)	0,44 (0,22...0,85)	0,007
^a Stratifitseeritud logaritmiline astaktest					

Joonis 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier’i progressioonivaba elulemuse kõverad (sõltumatu keskne hindamine)



Endiselt ohustatud patsientide arv								
Aeg (kuud)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Platseebo	139	47	15	6	2	0	0	0

Kuue kuu progressioonivaba elulemuse tase oli Afinitor’i manustamisel 36% ja platseebo puhul 9%.

Kinnitatud objektiivset tuumori ravivastust täheldati 5 patsiendil (2%), kes manustasid Afinitor’i, samas kui platseebot saanud patsientidel seda ei täheldatud. Progressioonivaba elulemuse eelis väljendab seetõttu peamiselt populatsiooni, kelle haigus on stabiliseerunud (moodustades 67% Afinitor’i ravigrupist).

Üldise elulemuse osas statistiliselt olulist raviga seotud erinevust ei täheldatud (riski suhe 0,87; usaldusvahemik: 0,65...1,17; $p = 0,177$). Platseebogruppi määratud patsientide üleminek Afinitor’i avatud harusse pärast haiguse progresseerumist takistas raviga seotud erinevuste avastamist üldise elulemuse osas.

Täiendavad uuringud

Afinitor’i võtvatel patsientidel on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime stomatiit (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Turuletulekujärgses ühe uuringuharuga uuringus kasutasid postmenopausis rinnavähiga naised ($n=92$) paikse ravina deksametasooni 0,5 mg/5 ml alkoholivaba suuvett 4 korda ööpäevas Afinitor’i (10 mg ööpäevas) ja eksemestaani (25 mg/ööpäevas) esimese 8 ravinädala jooksul, et vähendada stomatiidi esinemissagedust ja raskusastet. ≥ 2 . raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 2,4% ($n=2/85$ hinnatud patsiendist), mis on väiksem kui varasemates raporteerimisandmetes.

1. raskusastme stomatiidi esinemissagedus 8. ravinädalal oli 18,8% ($n=16/85$) ning 3. või

4. raskusastme stomatiidist ei teatatud. Selle uuringu üldine ohutusprofiil oli vastavuses onkoloogias ja tuberoosse skleroosi kompleksi korral kasutatava everoliimuse ohutusprofiiliga, ainus erinevus oli vähesel määral suurenenud suupiirkonna kandidiaasi esinemissagedus, millest teatati 2,2% ($n=2/92$) patsientidest.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Afinitor'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pankrease päritolu neuroendokriinsete kasvajatega, rindkere neuroendokriinsete kasvajatega ja neerurakulise vähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel saabub everoliimuse maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) keskmiselt ühe tunni jooksul pärast 5 ja 10 mg everoliimuse manustamist iga päev tühja kõhuga või kerge rasvavaba einena. C_{max} on 5 ja 10 mg puhul annusega proportsionaalne. Everoliimuse on Pgp substraat ja mõõdukas inhibiitor.

Toidu toime

Tervetel isikutel vähendas suure rasvasisaldusega toit 10 mg everoliimuse süsteemset toimet (AUC järgi) 22% ja maksimaalset plasmakontsentratsiooni C_{max} 54%. Vähesese rasvasisaldusega toidud vähendasid AUC 32% ja C_{max} 42%. Kuid toit ei mõjutanud imendumisjärgse faasi kontsentratsiooni sõltuvust ajast.

Jaotumine

Everoliimuse vere-plasma suhe, mis on vahemikus 5...5000 ng/ml kontsentratsioonist sõltuv, on 17...73%. Ligikaudu 20% everoliimuse kontsentratsioonist täisveres piirdub plasmaga vähihaigetel, kes saavad everoliimust annuses 10 mg ööpäevas. Nii tervetel isikutel kui ka mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel on plasmavalkudega seonduvus umbes 74%. Kaugelearenenud tuumoritega patsientidel oli V_d tsentraalses kompartmendis 191 l ja perifeerses kompartmendis 517 l.

Biotransformatsioon

Everoliimuse on CYP3A4 ja Pgp substraat. Pärast suukaudset manustamist on peamiseks inimese veres ringlevaks komponendiks everoliimuse. Inimese veres on leitud kuus peamist everoliimuse metaboliiti, sealhulgas kolm monohüdroksüülitud metaboliiti, kaks hüdrolüütiliselt avatud tsükliga ühendit ja everoliimuse fosfatidüülkoliini konjugaat. Need metaboliidid tehti kindlaks ka toksilisuse uuringutes kasutatud loomaliikidel ja need ühendid olid umbes 100 korda väiksema aktiivsusega kui everoliimuse. Seega peetakse everoliimust peamiseks üldise farmakoloogilise aktiivsuse tagajaks.

Eritumine

Pärast 10 mg ööpäevase annuse manustamist oli suukaudse everoliimuse keskmine kliirens (CL/F) kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel 24,5 l/h. Everoliimuse keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi.

Eritumise eriuuringuid vähipatsientidel teostatud ei ole; kuid olemas on andmed transplantatsioonipatsientidel läbi viidud uuringutest. Pärast radiomärgistusega everoliimuse ühe annuse manustamist koos tsüklosporiiniga tuvastati 80% radioaktiivsusest roojas ja 5% eritus uriiniga. Lähtravimit uriinis ega roojas ei leitud.

Püsiseisundi farmakokineetika

Pärast everoliimuse manustamist kaugelearenenud tuumoritega patsientidele oli püsiseisundi $AUC_{0-\tau}$ 5...10 mg päevase annuse korral annusega proportsionaalne. Püsiseisund saabus 2 nädala jooksul. C_{max} on annusega proportsionaalne vahemikus 5...10 mg. t_{max} saabub 1...2 tundi pärast annuse manustamist. $AUC_{0-\tau}$ ja annuse-eelse baaskontsentratsiooni vahel esines püsiseisundis oluline korrelatsioon.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Everoliimuse ohutust, talutavust ja farmakokineetikat hinnati kahes suukaudselt manustatava everoliimuse annusega Afinitor'i uuringus 8 ja 34 maksafunktsiooni kahjustusega patsiendil võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Esimeses uuringus oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B) 8 patsiendi keskmine everoliimuse AUC kahekordne võrreldes 8 normaalse maksafunktsiooniga patsiendiga.

Teises uuringus erineva maksafunktsiooni kahjustusega 34 patsiendil esines võrreldes normaalsete patsientidega kerge (Child-Pugh klass A), mõõduka (Child-Pugh klass B) ja raske (Child-Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel ekspositsiooni suurenemine (nt AUC_{0-inf}) vastavalt 1,6-kordne, 3,3-kordne ja 3,6-kordne.

Mitme annuse farmakokineetika simulatsioonid toetavad annustamissoovitusi maksakahjustusega patsientidele vastavalt nende Child-Pugh staatusele.

Nende kahe uuringu tulemustest lähtuvalt on maksakahjustusega patsientidel soovitatav annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus

170 kaugelearenenud tuumoriga patsiendi populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei tuvastatud kreatiniini kliirensi (25...178 ml/min) olulist mõju everoliimuse CL/F-ile. Siirdamisjärgne neerukahjustus (kreatiniini kliirens vahemikus 11...107 ml/min) ei mõjutanud everoliimuse farmakokineetikat transplantatsioonipatsientidel.

Eakad

Vähipatsientidel teostatud populatsiooni farmakokineetika hindamisel ei tuvastatud vanuse (27...85 aastat) olulist mõju everoliimuse suukaudsele kliirensile.

Rahvuskuuluvus

Sarnase maksatalitlusega jaapani rahvusest ja valgenahalistel vähipatsientidel on sarnane suukaudne kliirens (CL/F). Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal on mustanahalistel transplantatsioonipatsientidel CL/F keskmiselt 20% kõrgem.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Everoliimuse prekliinilisi ohutusomadusi uuriti hiirtel, rottidel, minisigadel, ahvidel ja küülikutel. Peamised sihtmärkorganid olid erinevate liikide isas- ja emassuguelundid (munandite tuubulite degeneratsioon, sperma hulga vähenemine munandimanustes ja emaka atroofia); rottide ja hiirte kopsud (alveolaarsete makrofaagide taseme tõus); kõhunääre (eksokriinsete rakkude degranulatsioon ja vakuolisatsioon vastavalt ahvidel ja minisigadel ning saarekeste rakkude degeneratsioon ahvidel) ja ainult rottide silmad (läätse eesmise suturejoone hägusused). Väikseid muutusi neerudes täheldati rottidel (vanusega seotud lipofustiini kogunemine tuubulite epiteelis, hüdronefroosi suurenemine) ja hiirtel (taustkahjustuste süvenemine). Ahvidel ja minisigadel toksilisust neerudele ei täheldatud.

Everoliimuse näis avaldavat spontaanset tausthaigusi ägestavat toimet (krooniline müokardiit rottidel, plasma ja südame coxsackie viirusnakkus ahvidel, seedetrakti koktsiidinfestatsioon minisigadel, nahakahjustused hiirtel ja ahvidel). Kõnealuseid häireid täheldati üldjuhul pärast süsteemset ekspositsiooni terapeutiliste ja sellest suuremate annustega, välja arvatud rottidel täheldatud häired, mis esinesid terapeutilisest annusest madalamate koguste korral, kuna ravim jaotub nende kudedes suurel määral.

Rottidel teostatud isaste fertiilsusuuringus mõjutas 0,5 mg/kg ja sellest suuremad annused munandite morfoloogiat ning spermatoosoidide liikuvus, arv ja plasma testosteroonitase vähenes 5 mg/kg manustamisel, mis põhjustas isaste viljakuse langust. See protsess oli pöörduv.

Reproduktsiooniuringutes ei avaldanud ravim mõju emaste viljakusele. Siiski sagenes implantatsioonieelne loote kaotus emastel rottidel, kes said $\geq 0,1$ mg/kg (ligikaudu 4% AUC_{0-24h} patsientidel, kes said päevas 10 mg annuse).

Everoliimus läbis platsentat ja oli lootele toksiline. Everoliimus avaldas terapeutilisest tasemest väiksemate annuste süsteemse ekspositsiooni korral roti embrüole / lootele toksilist toimet. See avaldus suuremuses ja loote kaalu vähenemisenä. 0,3 ja 0,9 mg/kg manustamisel suurenes skeletimuutuste ja väärarengute (nt sternumi lõhestumine) esinemissagedus. Küülikutel väljendus ilmne embrüotoksilisus hilise resorptsiooni saenemises.

Genotoksilisuse uuringutes, kus hinnati asjakohaseid genotoksilisuse tulemusnäitajaid, ei täheldatud klastogeenset ega mutageenset toimet. Everoliimuse kuni kaheaastane manustamine hiirtele ja rottidele ei näidanud onkogeenset toimet ka kõige suuremate annuste korral, mis olid vastavalt 3,9 ja 0,2 korda suuremad hinnangulisest kliinilise ekspositsiooni tasemest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Butüülhüdrosütolueen (E321)
Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Krosповидоон tüüp A
Veevaba laktoos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/polüamiid/alumiinium/PVC blister sisaldab 10 tabletti.

Afinitor 2,5 mg tabletid

Pakendid sisaldavad 30 või 90 tabletti.

Afinitor 5 mg tabletid

Pakendid sisaldavad 10, 30 või 90 tabletti.

Afinitor 10 mg tabletid

Pakendid sisaldavad 10, 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Afinitor 2,5 mg tabletid

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg tabletid

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg tabletid

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03. august 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis..

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 2,5 mg tabletid
Everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Afinitor 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 2,5 mg tabletid
Everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 5 mg tabletid
Everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Afinitor 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 5 mg tabletid
Everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 10 mg tabletid
Everolimusum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg everoliimust.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 tabletti
30 tabletti
90 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Afinitor 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Afinitor 10 mg tabletid
Everolimusum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Afinitor 2,5 mg tabletid

Afinitor 5 mg tabletid

Afinitor 10 mg tabletid

Everoliimus (*Everolimusum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Afinitor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Afinitor'i võtmist
3. Kuidas Afinitor'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Afinitor'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Afinitor ja milleks seda kasutatakse

Afinitor on vähiravim, mis sisaldab toimeainet everoliimus. Everoliimus vähendab kasvaja verevarustust ning aeglustab vähirakkude kasvu ja levikut.

Afinitor'i kasutatakse, et ravida täiskasvanutel:

- kaugelearenenud hormoonretseptor-positiivset rinnavähki naistel, kellel on menopaus ja kellel teised ravimid (niinimetatud „mittesteroidsed aromataasi inhibiitorid“) ei suuda haigust kontrolli all hoida. Seda antakse koos steroidseks aromataasi inhibiitoriks nimetatud ravimi eksemestaaniga, mida kasutatakse vähivastases hormoonravis.
- Maost, sooltest, kopsust või kõhunäärmeest pärinevaid kaugelearenenud kasvajaid ehk neuroendokriintuumoreid. Seda ravimit antakse, kui kasvajat ei ole võimalik opereerida ja kasvaja ei tooda liigselt teatud hormone või teisi vastavaid iseloomulikke ühendeid.
- kaugelearenenud neeruvähki (kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi), kui teised ravimid (niinimetatud „VEGF-i (vaskulaarse endoteeli kasvufaktori) vastu suunatud ravi“) ei ole aidanud haigusest võitu saada.

2. Mida on vaja teada enne Afinitor'i võtmist

Afinitor'i määrab teile ainult arst, kellel on kogemusi vähiravis. Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid, isegi kui need erinevad infolehes sisalduvast üldisest teabest. Kui teil on küsimusi Afinitor'i või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, küsige oma arstilt.

Ärge võtke Afinitor'i

- **kui olete** everoliimuse, sellega sarnaste ainete, nagu näiteks siroliimuse või temsiroliimuse või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Kui te arvate, et olete allergiline, küsige arstilt nõu.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Afinitor'i võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on probleeme maksaga või kui te olete varem põdenud ükskõik millist maksa kahjustavat haigust. Sellisel juhul võib arst pidada vajalikuks määrata teile teistsugune Afinitor'i annus.
- kui teil on suhkurtõbi (kõrge veresuhkru tase). Afinitor võib põhjustada veresuhkru taseme tõusu ja suhkurtõve süvenemist. Selle tulemusena võib tekkida vajadus insuliini ja/või suukaudse diabeedivastase ravi järele. Rääkige oma arstile sellest, kui teil esineb ülemäärane janu või on suurenenud urineerimissagedus.
- kui teil tuleb end Afinitor'i võtmise ajal vaksineerida.
- kui teil on kõrge kolesteroolitase. Afinitor võib põhjustada kolesterooli ja/või teiste vereravimite sisalduse suurenemist.
- kui teile on hiljuti tehtud suur operatsioon või kui teil on paranemata operatsioonihaav. Afinitor võib suurendada haavaparanemise häirete riski.
- kui teil on mõni infektsioon. Enne ravi alustamist Afinitor'iga võib olla vajalik infektsiooni ravida.
- kui teil on varem olnud B-hepatiit, kuna see võib ravi jooksul Afinitor'iga uuesti aktiveeruda (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Afinitor võib ka:

- nõrgestada immuunsüsteemi. Seetõttu võib Afinitor'i võtmise ajal esineda oht infektsiooni tekkeks.
- mõjutada teie neerufunktsiooni. Seetõttu jälgib arst Afinitor'i võtmise ajal teie neerufunktsiooni.
- põhjustada hingeldust, köha ja palavikku.

Nendest sümptomitest tuleb **teavitada oma arsti**.

Ravi ajal võetakse teilt korrapäraselt vereproove. Nendest määratakse vererakkude (valgeliblede, punaliblede ja vereliistakute) arv teie organismis, et kontrollida, kas Afinitor avaldab nendele rakkudele soovimatut toimet. Vereproove võetakse ka neerutalitluse (kreatiniini taseme), maksatalitluse (transaminaaside taseme) ja veresuhkru taseme ning kolesterooli kontrollimiseks, kuna Afinitor võib mõjutada ka neid näitajaid.

Lapsed ja noorukid

Afinitor'i ei tohi kasutada lastel ega noorukitel (alla 18-aastastel).

Muud ravimid ja Afinitor

Afinitor võib mõjutada teiste ravimite toimet. Kui te võtate Afinitor'iga samal ajal teisi ravimeid, võib teie arst pidada vajalikuks muuta Afinitor'i või teiste ravimite annust.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad suurendada riski Afinitor'i kõrvaltoimete tekkeks:

- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool või flukonasool ja teised seenevastased ravimid, mida kasutatakse seennakkuste raviks.
- klaritromütsiin, telitromütsiin või erütromütsiin, antibiootikumid, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks.
- ritonaviir ja teised ravimid, mida kasutatakse HIV-nakkuse/AIDSi raviks.
- verapamiil või diltiaseem, mida kasutatakse südamehaiguste või kõrgvererõhu raviks.
- dronedaroon, mida kasutatakse südamerütmi reguleerimiseks.
- tsüklosporiin, ravim, mida kasutatakse siirdatud elundite äratõuke vältimiseks.
- imatiniib, mida kasutatakse ebanormaalsete rakkude kasvu takistamiseks.
- angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid (nt ramipriil), mida kasutatakse kõrgvererõhu ja muude südame-veresoonkonnahäirete raviks.

Järgmised ravimid võivad vähendada Afinitor'i efektiivsust:

- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi (TB) raviks.
- efavirens või nevirapiin, mida kasutatakse HIV-nakkuse/AIDSi raviks.
- Naistepunaürt (*Hypericum perforatum*), ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja teiste seisundite raviks.
- deksametasoon, kortikosteroid, mida kasutatakse paljude erinevate haiguste raviks, sealhulgas põletiku ja immuunhäirete raviks.
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal ja teised epilepsiaravimid, mida kasutatakse krampide ja tõmbluste ärahoidmiseks.

Nendest ravimitest tuleb Afinitor'i võtmise ajal hoiduda. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, võib arst määrata teile teise ravimi või muuta Afinitor'i annust.

Afinitor koos toidu ja joogiga

Afinitor'i tuleb võtta iga päev samal ajal, alati koos toiduga või alati tühja kõhuga. Afinitor'i võtmise ajal tuleb hoiduda greibi ja greibimahla tarvitamisest.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Rasedus

Afinitor võib kahjustada veel sündimata last ja seda ei soovitata raseduse ajal kasutada. Rääkige oma arstile, kui te olete rase või kahtlustate rasedust. Arst peab teiega nõu, kas te peaksite raseduse ajal seda ravimit võtma.

Viljastumisvõimelises eas naised peavad raseduse vältimiseks ravi ajal kasutama väga tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui nendele meetmetele vaatamata te arvate, et olete rasestunud, küsige arstilt nõu, **enne** kui võtate järgmise annuse Afinitor'i.

Imetamine

Afinitor võib kahjustada rinnapiimatoidul imikut. Ravi ajal ning 2 nädala jooksul pärast ravimi viimast annust ei tohi te last rinnaga toita. Rääkige oma arstile, kui te toidate last rinnaga.

Naiste viljakus

Mõnedel Afinitor'i saavatel naispatsientidel on esinenud menstruatsioonide ärajäämist (amenorröa).

Afinitor võib mõjutada naiste viljakust. Kui te soovite saada last, rääkige sellest oma arstiga

Meeste viljakus

Afinitor võib mõjutada meeste viljakust. Kui te soovite eostada last, rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete ebatavaliselt suurt väsimust (väsimus on väga sage kõrvaltoime), olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

Afinitor sisaldab laktoosi

Afinitor sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Afinitor'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 10 mg üks kord päevas. Arst ütleb teile, mitu tabletti Afinitor'i võtta.

Kui teil on maksahäired, võib arst teile määrata väiksema Afinitor'i annuse (2,5, 5 või 7,5 mg päevas).

Kui teil tekivad Afinitor'i võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (vt lõik 4), võib arst ravimi annust vähendada või ravi lõpetada kas lühiajaliselt või püsivalt.

Võtke Afinitor'i üks kord päevas, iga päev umbes samal ajal, alati koos toiduga või alati tühja kõhuga.

Neelake tablet(id) koos klaasitäie veega tervelt alla. Tablette ei tohi närida ega purustada.

Kui te võtate Afinitor'i rohkem kui ette nähtud

- Kui te võtate Afinitor'i liiga palju või kui keegi teine võtab kogemata teie tablette, pöörduge otsekohe arsti poole või minge haiglasse. Te võite vajada kiiret ravi.
- Võtke ravimi karp ja käesolev infoleht endaga kaasa, et arst teaks, mida olete võtnud.

Kui te unustate Afinitor'i võtta

Kui annus jääb vahele, võtke järgmine annus õigel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Afinitor'i võtmise

Ärge lõpetage Afinitor'i võtmist ilma arsti korralduseta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE Afinitor'i võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil on järgmised allergilise reaktsiooni nähud:

- hingamis- või neelamisraskus
- näo-, huulte, keele- või kõriturse (angioödeemi nähud)
- tõsine naha sügelus koos punase lööbe või nahast kõrgemate muhkudega

Afinitor'i tõsised kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- kehatemperatuuri tõus, külmavärinad (infektsiooni nähud)
- Palavik, köha, hingamisraskus, vilisev hingamine (kopsupõletiku nähud, kutsutakse ka pneumooniaks)

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- Suur janu, sage urineerimine, söögiisu suurenemine koos kaalukaotusega, väsimus (suhkurtõve nähud)
- Veritsused (hemorraagia), näiteks sooleseinast
- Uriinierituse oluline vähenemine (neerupuudulikkuse näht)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- Palavik, nahalööve, liigeste valu ja põletik, ka väsimus, isutus, iiveldus, ikterus (nahakollasus) ja valu paremal ülakõhus, hele väljahaide ja tume uriin (võivad olla B-hepatiidi nähud)
- Õhupuudus, hingamisraskused lamades, jalalabade või jalgade paistetus (südamepuudulikkuse nähud)
- Paistetus ja/või valu ühes teie jalgas, tavaliselt sääremarjas, punetus või tavalisest soojem nahk kahjustatud piirkonnas (jalaveresoone (veeni) ummistuse nähud, mis on tekkinud vere hüübimise tagajärjel)
- Äkki tekkinud õhupuudus, valu rinnus või vere köhimine (võivad olla kopsuembooliaks kutsutava haiguse nähud, mis tekivad siis, kui üks või mitu arterit teie kopsudes ummistub)
- Uriinierituse oluline vähenemine, jalgade turse, segadusseisund, seljavalu (ägeda neerupuudulikkuse nähud)
- Lööve, sügelus, nõgestõbi, hingamis- või neelamisraskused, pearinglus (tõsise allergilise reaktsiooni nähud, kutsutakse ka ülitundlikkuseks)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st)

- Õhupuudus või hingeldamine (ägeda respiratoorse distress-sündroomi nähud)

Kui teil tekib ükskõik milline nimetatud kõrvaltoime, teavitage oma arsti otsekohe sellest, sest nendel kõrvaltoimetel võivad olla eluohtlikud tagajärjed.

Teised võimalikud Afinitor'i poolt põhjustatud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)
- Isupuudus
- Maitsetundlikkuse häire (düsgeusia)
- Peavalu
- Ninaverejooks (epistaksis)
- Köha
- Suuhaavandid
- Seedehäired, sealhulgas halb enesetunne (iiveldus) või kõhulahtisus
- Nahalööve
- Sügelus (pruriit)
- Nõrkus- või väsimustunne
- Väsimus, õhupuudus, pearinglus, kahvatu nahk, vere punaliblede vähese sisalduse nähud (aneemia)
- Käsivarte, käelabade, jalgade, pahklude või teiste kehaosade paistetus (turse tunnused)
- Kaalulangus
- Kõrge lipiidide (rasvade) sisaldus veres (hüperkolesteroleemia)

Sagedased kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 10st)

- Spontaansed verejooksud või verevalumite teke (madala vereliistakute arvu nähud, kutsutakse ka trombotsütopeeniaks)
- Õhupuudus (düspnoe)
- Janu, uriinierituse vähenemine, tume uriin, kuiv õhetav nahk, ärritatavus (vedelikupuuduse nähud)
- Unehäired (unetus)
- Peavalu, pearinglus (kõrge vererõhu nähud, mida kutsutakse ka hüpertensiooniks)
- Palavik, kurguvalu või infektsioonist tingitud suuhaavandid (vere valgeliblede vähese sisalduse, leukopeenia, lümfopeenia ja/või neutropeenia nähud)
- Palavik
- Suu-, mao- ja soolestiku limaskesta põletik
- Suukuivus
- Kõrvetised (düspepsia)
- Oksendamine

- Neelamisraskus (düsfaagia)
- Kõhuvalu
- Akne
- Peopesades või jalataldadel esinev lööve ja valu (käe-jala sündroom)
- Nahapunetus (erüteem)
- Liigesvalu
- Suuvalu
- Menstruatsioonihäired, näiteks ebaregulaarsed menstruatsioonid
- Lipiidide (rasvade) suur hulk veres (hüperlipideemia, kõrge triglütseriidide tase)
- Madal kaaliumisisaldus veres (hüpokaleemia)
- Madal fosfaadisisaldus veres (hüpfosfateemia)
- Madal kaltsiumisisaldus veres (hüpokaltseemia)
- Kuiv nahk, naha koorumine, nahakahjustused
- Küünekahjustused, küünte murdumine
- Mõõdukas juuste väljalangemine
- Kõrvalekalded maksanäitajates (tõusnudalaniini ja aspartaadi aminotransferaas)
- Kõrvalekalded neerunäitajates (tõusnud kreatiniin)
- Eritis silmadest, millega kaasneb sügelus, punetus ja paistetus
- Valgusisaldus uriinis

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 100st)

- Nõrkus, spontaansed verejooksud või verevalumid ja sagedased infektsiooninähud, nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või suuhaavandid (madala vererakkude arvu nähud, mida kutsutakse ka pantsütopeeniaks)
- Maitsetundlikkuse kadu (ageusia)
- Verikõha (hemoptüüs)
- Menstruatsioonihäired, näiteks menstruatsiooni ärajäämine (amenorröea)
- Urineerimise sagedamine päeval ajal
- Rindkerevalu
- Haavaparanemise häired
- Kuumahood
- Roosa või punetav silm (konjunktiviit)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000st)

- Väsimus, õhupuudus, pearinglus, kahvatu nahk (vere valgeliblede vähese sisalduse nähud, see võib olla teatud tüüpi aneemia, mida kutsutakse isoleeritud erütrotsütaarseks aplaasiaks)
- Turse teke näos, silmaümbrustes, suus ja suu limaskestal ja/või kõris ja ka keelel ning hingamis- või neelamisraskus (kutsutakse ka angioödeemiks), need võivad olla allergilise reaktsiooni nähud

Kui teil muutub ükski neist kõrvaltoimetest tõsiseks, teavitage otsekohe oma arsti või apteekrit. Enamik kõrvaltoimeid on kerged kuni mõõdukad ja reeglina kaovad, kui ravi katkestada mõneks päevaks.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Afinitor'i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25°C.
- Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
- Blister avage vahetult enne tableti võtmist.
- Mitte kasutada seda ravimit, kui pakend on kahjustatud või sellel esineb rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Afinitor sisaldab

- Toimeaine on everoliimus.
 - Üks Afinitor 2,5 mg tablett sisaldab 2,5 mg everoliimust.
 - Üks Afinitor 5 mg tablett sisaldab 5 mg everoliimust.
 - Üks Afinitor 10 mg tablett sisaldab 10 mg everoliimust.
- Teised koostisosad on butüülhüdrosütolueen (E321), magneesiumstearaat, laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, krosповidoon tüüp A ja veevaba laktoos.

Kuidas Afinitor välja näeb ja pakendi sisu

Afinitor 2,5 mg tabletid on valged kuni kergelt kollased piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud "LCL" ja teisele küljele "NVR".

Afinitor 5 mg tabletid on valged kuni kergelt kollased piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud "5" ja teisele küljele "NVR".

Afinitor 10 mg tabletid on valged kuni kergelt kollased piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud "UHE" ja teisele küljele "NVR".

Afinitor 2,5 mg müüakse pakendites, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti.

Afinitor 5 mg ja Afinitor 10 mg müüakse pakendites, mis sisaldavad 10, 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
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 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>