

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 2,5 mg tabletta
Afinitor 5 mg tabletta
Afinitor 10 mg tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Afinitor 2,5 mg tabletta

2,5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

74 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Afinitor 5 mg tabletta

5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

149 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Afinitor 10 mg tabletta

10 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

297 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Afinitor 2,5 mg tabletta

Fehér vagy kissé sárga, hosszúkas, megközelítőleg 10,1 mm hosszúságú és 4,1 mm szélességű, metszett élű tabletta, törővonal nélkül, egyik oldalán „LCL”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Afinitor 5 mg tabletta

Fehér vagy kissé sárga, hosszúkas, megközelítőleg 12,1 mm hosszúságú és 4,9 mm szélességű, metszett élű tabletta, törővonal nélkül, egyik oldalán „5”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Afinitor 10 mg tabletta

Fehér vagy kissé sárga, hosszúkas, megközelítőleg 15,1 mm hosszúságú és 6,0 mm szélességű, metszett élű tabletta, törővonal nélkül, egyik oldalán „UHE”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hormonreceptor-pozitív, előrehaladott emlőrák

Az Afinitor a hormonreceptor-pozitív, HER2/neu-negatív, előrehaladott emlőrák kezelésére javallott, exemesztánnal kombinációban, olyan, postmenopausában lévő nőknél, akiknek egy nem szteroid aromatáz-inhibitorral történt kezelés utáni recidívát vagy progressziót követően nincs tünetekkel járó visceralis betegsége.

Pancreas eredetű neuroendokrin tumorok

Az Afinitor az inoperábilis vagy metasztatikus, jól vagy közepesen differenciált, pancreas eredetű neuroendokrin tumorok kezelésére javallott, progresszív betegségben szenvedő felnőtteknél.

Gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű neuroendokrin tumorok

Az Afinitor az inoperábilis vagy metasztatikus, jól differenciált (1. fokozat vagy 2. fokozat), gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű, nem funkcionáló neuroendokrin tumorok kezelésére javallott, progresszív betegségben szenvedő felnőtteknél (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Vesesejtes carcinoma

Az Afinitor az olyan, előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallott, akiknek a betegsége a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor - vascular endothelial growth factor) -ellenes kezelés mellett vagy azt követően progrediált.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Afinitor-kezelést a daganatellenes kezelések alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdeni és felügyelni.

Adagolás

A különböző adagolási rendek miatt az Afinitor 2,5 mg-os, 5 mg-os és 10 mg-os tableta formájában is hozzáférhető.

A javasolt adag naponta egyszer 10 mg everolimusz. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatás észlelhető, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Ha egy adag kimaradt, a betegnek nem kell egy pótlólagos adagot bevennie, de a következő előírt adagot a szokásos módon vegye be.

Mellékhatások miatti dózismódosítás

A súlyos és/vagy intolerábilis, feltételezett mellékhatások kezelése a dózis csökkentését és/vagy az Afinitor-kezelés időleges felfüggesztését teheti szükségessé. Az 1. fokozatú mellékhatások esetén dózismódosítás általában nem szükséges. Ha a dózis csökkentésére van szükség, akkor az ajánlott adag napi 5 mg, és nem lehet napi 5 mg-nál kevesebb.

Az 1. táblázat összefoglalja az egyes specifikus mellékhatások esetében a dózis módosítására vonatkozó ajánlásokat (lásd még 4.4 pont).

1. táblázat Az Afinitor dózisának módosítására vonatkozó ajánlások

Mellékhatás	Súlyosság¹	Az Afinitor dózisának módosítása
Nem fertőzőes eredetű pneumonitis	2. fokozat	A kezelés megszakítása mérlegelendő a tünetek ≤ 1 . fokozatúig történő javulásáig. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető. Ha 4 héten belül nem múlik el a mellékhatás, a kezelést abba kell hagyni.
	3. fokozat	A tünetek ≤ 1 . fokozatúig történő enyhüléséig a kezelést abba kell hagyni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal való újraindítása mérlegelendő. 3. fokozatú toxicitás visszatérésekor a kezelés abbahagyása mérlegelendő.
	4. fokozat	A kezelést abba kell hagyni.
Stomatitis	2. fokozat	A ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolás átmeneti felfüggesztése szükséges. A kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető. Ha a stomatitis 2. fokozatban visszatér, akkor az adagolást ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig fel kell függeszteni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.
	3. fokozat	A ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolás átmeneti felfüggesztése. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A kezelést abba kell hagyni.
Egyéb, nem haematológiai toxicitások (kivéve a metabolikus eseményeket)	2. fokozat	Ha a toxicitás tolerálható, a dózis módosítása nem szükséges. Ha a toxicitás nem tolerálhatóvá válik, az ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető. Ha a toxicitás 2. fokozatban visszatér, akkor a kezelést az ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig fel kell függeszteni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.
	3. fokozat	Az ≤ 1 . fokozatúig történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal való újraindítása mérlegelendő. 3. fokozatú toxicitás visszatérésekor a kezelés abbahagyása mérlegelendő.
	4. fokozat	A kezelést abba kell hagyni.
Metabolikus események (pl. hyperglykaemia, dyslipidaemia)	2. fokozat	A dózis módosítása nem szükséges.
	3. fokozat	Az adagolás átmeneti felfüggesztése szükséges. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A kezelést abba kell hagyni.
Thrombocytopenia	2. fokozat ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Az ≤ 1 . fokozatúig ($\geq 75 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető.
	3. & 4. fokozat ($< 50 \times 10^9/l$)	Az ≤ 1 . fokozatúig ($\geq 75 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.

Neutropenia	2. fokozat ($\geq 1 \times 10^9/l$)	A dózis módosítása nem szükséges.
	3. fokozat ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	A ≤ 2 . fokozatúig ($\geq 1 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés ugyanazzal a dózissal ismét elkezdhető.
	4. fokozat ($< 0,5 \times 10^9/l$)	A ≤ 2 . fokozatúig ($\geq 1 \times 10^9/l$) történő javulásig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.
Lázás neutropenia	3. fokozat	A ≤ 2 . fokozatúig ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) történő javulásig és láztalanságig az adagolást átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés napi 5 mg-os dózissal ismét elkezdhető.
	4. fokozat	A kezelést abba kell hagyni.
¹ A súlyossági fokozat megállapítása a National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 alapján történt.		

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

- Enyhe májelégtelenség (Child–Pugh A) – az ajánlott dózis 7,5 mg naponta.
- Közepesen súlyos májelégtelenség (Child–Pugh B) – az ajánlott dózis 5 mg naponta.
- Súlyos májelégtelenség (Child–Pugh C) – az Afinitor csak abban az esetben ajánlott, ha az elérni kívánt előny felülmúlja a kockázatot. Ebben az esetben a napi 2,5 mg-os adagot tilos túllépni. Ha a beteg hepatikus státusza (Child–Pugh) a kezelés alatt változik, az adagot módosítani kell (lásd még 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Afinitor biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Afinitor-t szájon át, naponta egyszer, minden nap ugyanabban az időpontban kell adni, mindig következetesen étkezéssel együtt vagy attól függetlenül (lásd 5.2 pont). Az Afinitor tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, egyéb rapamicin-származékkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem fertőzőes eredetű pneumonitis

A nem fertőzőes eredetű pneumonitis a rapamicin-származékok gyógyszerkészletére, köztük az everolimusra jellemző hatás. Nem fertőzőes eredetű pneumonitisről (beleértve az intersticiális tüdőbetegséget is) gyakran számoltak be az Afinitor-t szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Az esetek némelyike súlyos volt, és ritkán halálos kimenetelt észleltek. A nem fertőzőes eredetű pneumonitis diagnosztizálására kell gondolni azoknál a betegeknél, akiknél nem specifikus légzőszervi jelek és tünetek jelentkeznek, mint például a hypoxia, pleurális folyadékgyülem, köhögés vagy dyspnoe, és akiknél a fertőzőes, neoplastikus és egyéb, nem gyógyszer előidézte okokat a megfelelő vizsgálatok

segítségével kizárták. A nem fertőzőes eredetű pneumonitis differenciáldiagnózisa esetén az opportunist fertőzéseket, például a *pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumoniát (PJP/PCP) ki kell zárni (lásd „Fertőzések” alább). A betegeknek el kell mondani, hogy azonnal számoljanak be minden új vagy súlyosbodó légúti tünetről.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem fertőzőes eredetű pneumonitisre gyanús radiológiai elváltozások alakulnak ki, és csak kevés tünetük van vagy tünetmentesek, az Afinitor-kezelést dózismódosítás nélkül folytatni lehet. Amennyiben a tünetek közepesen súlyosak (2. fokozat) vagy súlyosak (3. fokozat), kortikoszteroidok alkalmazása lehet javallt, amíg a klinikai tünetek enyhülnek.

Azoknál a betegeknél, akiknél a nem fertőzőes eredetű pneumonitis kezelésére kortikoszteroidok alkalmazására van szükség, a PJP/PCP profilaxisa mérlegelhető.

Fertőzések

Az everolimusz immunszuppresszív tulajdonságokkal rendelkezik, és a betegeket fogékonyá teheti a bakteriális, gomba-, vírus- vagy protozoonok okozta fertőzésekkel, köztük az opportunist patogének okozta fertőzésekkel szemben (lásd 4.8 pont). Lokális és szisztémás fertőzéseket, köztük pneumoniát, más bakteriális fertőzéseket, invazív gombafertőzéseket, például aspergillosist, candidiasist vagy PJP/PCP-t, valamint vírusfertőzéseket, köztük a hepatitis B vírus reaktiválódását írták le az Afinitor-t szedő betegeknél. Ezeknek a fertőzéseknek egy része súlyos (pl. sepsishez, légzési- vagy májelégtelenséghez vezet) és alkalmanként halálos volt.

Az orvosoknak és a betegeknak tisztában kell lenniük azzal, hogy az Afinitor szedése mellett fokozott a fertőzések kockázata. A már meglévő fertőzéseket megfelelően kezelni kell, és azoknak teljesen meg kell gyógyulniuk az Afinitor-kezelés megkezdése előtt. Az Afinitor szedése alatt figyelni kell a fertőzések okozta jeleket és tüneteket. Ha fertőzést diagnosztizáltak, akkor azonnal megfelelő kezelést kell elkezdeni, és mérlegelni kell az Afinitor-kezelés szüneteltetését vagy abbahagyását.

Ha invazív szisztémás gombafertőzést diagnosztizálnak, akkor az Afinitor-kezelést azonnal és véglegesen abba kell hagyni, és a beteget megfelelő gombaellenes kezelésben kell részesíteni.

PJP/PCP eseteiről számoltak be az everolimuszt kapó betegeknél, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A PJP/PCP kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazásához társulhat. Ha kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszív szerek egyidejű alkalmazása szükséges, a PJP/PCP profilaxisa mérlegelendő.

Túlérzékenységi reakciók

Az everolimusz mellett a következő, de nem csak ezekkel a tünetekkel manifesztálódó túlérzékenységi reakciókat észlelték: anaphylaxia, dyspnoe, kipirulás, mellkasi fájdalom vagy angiooedema (pl. a légutak vagy a nyelv feldagadása, légzésromlással vagy anélkül) (lásd 4.3 pont).

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók egyidejű alkalmazása

Az egyidejűleg ACE-gátlót (pl. ramipril) szedő betegeknél az angiooedéma (pl. a nyelv vagy a légutak duzzanata légzési nehézséggel vagy anélkül) veszélye nőhet (lásd 4.5 pont).

Stomatitis

A stomatitis, beleértve a szájüreg kifeléyesedését és az oralis mucosítist is, a leggyakrabban jelentett mellékhatás az Afinitor-ral kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A stomatitis legtöbbször a kezelés első 8 hetében jelentkezik. Egy postmenopausális emlőrákban szenvedő, Afinitor-ral és exemesztánnal kezelt betegek egykaros vizsgálata arra utal, hogy a kezelés első 8 hete alatt egy alkoholmentes, kortikoszteroid belsőleges oldat, szájvíz formájában történő adása csökkentheti a stomatitis előfordulási gyakoriságát és súlyosságát (lásd 5.1 pont). Ezért a stomatitis kezeléséhez hozzátartozhat a lokális kezelések profilaktikus és/vagy terápiás alkalmazása, mint például egy alkoholmentes,

kortikoszteroid belsőleges oldat, szájvíz formájában történő adása. Ugyanakkor az alkoholt, hidrogén-peroxidot, jódot és kakukkfűvet tartalmazó származékok alkalmazása kerülendő, mivel ezek súlyosbíthatják az állapotot. A gombák okozta fertőzések monitorozása és kezelése javasolt, különösen a szteroid gyógyszerekkel kezelt betegeknél. Gombaellenes szerek a gombafertőzés diagnosztizálásáig nem alkalmazhatók (lásd 4.5 pont).

Veseelégtelenség esetei

Veseelégtelenség eseteit (beleértve az akut veseelégtelenséget) észlelték Afinitor-ral kezelt betegeknél, néha halálos kimenettel (lásd 4.8 pont). A vesefunkciót rendszeresen ellenőrizni kell, főként egyéb rizikófaktorok jelenléte esetén, melyek tovább ronthatják azt.

Laboratóriumi vizsgálatok és ellenőrzés

Veseműködés

A szérum kreatininszint rendszerint enyhe emelkedéséről, valamint proteiuriáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az Afinitor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a veseműködés, ezen belül a vér karbamidnitrogénszint, a vizeletben lévő fehérje, vagy a szérum kreatininszint ellenőrzése javasolt.

Vércukor

A klinikai vizsgálatokban hyperglykaemiáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az Afinitor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként az éhomi vércukorszint ellenőrzése javasolt. Gyakoribb ellenőrzés szükséges abban az esetben, ha az Afinitor-t olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek hyperglykaemiát okozhatnak. Amikor lehetséges, az Afinitor-kezelés elkezdése előtt a betegeknél optimálisan beállított vércukorszintet kell elérni.

Vérzsír

Dyslipidaemiáról (ide tartozik a hyperlipidaemia és hypertriglyceridaemia) számoltak be. Az Afinitor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a vér koleszterin- és triglicerid-szintjének ellenőrzése, valamint megfelelő gyógyszeres kezelés bevezetése javasolt.

Haematologiai paraméterek

A haemoglobinszint, a lymphocyta-, neutrophil- és thrombocytaszám csökkenéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). Az Afinitor-kezelés megkezdése előtt, majd azt követően rendszeres időközönként a teljes vérkép ellenőrzése javasolt.

Funkcionáló carcinoid tumorok

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban funkcionáló carcinoid tumoros betegen az Afinitor plusz depó oktreotid kezelést hasonlították össze placebo plusz depó oktreotid kezeléssel. A vizsgálat nem érte el az elődleges hatásossági végpontot (progressziómentes túlélés [PFS]), és a teljes túlélés (OS) időközi elemzés számszakilag a placebo plusz depó oktreotid-kart helyezte előnybe. Ezért az Afinitor biztonságossága és hatásossága funkcionáló carcinoid tumorban szenvedő betegeknél nem nyert bizonyítást.

Gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű neuroendokrin tumorok prognosztikai faktorai

A nem funkcionáló gastrointestinalis vagy pulmonalis neuroendokrin tumorokban szenvedő, és jó kiindulási prognosztikai faktorú betegeknél, például akiknél az ileum a primer tumor kiindulási helye, és normálisak a chromogranin A-értékeik, vagy nincs csontérintettségük, az Afinitor-kezelés elkezdése előtt individuális haszon-kockázat értékelést kell végezni. A betegek azon alcsoportjában, ahol a tumor elsődleges kiindulópontja az ileum volt, korlátozott mértékű PFS előnyt jelentettek (lásd 5.1 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

CYP3A4 és/vagy a multidrug efflux pumpa P-glikoprotein (PgP) -inhibitorok és induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a közepesen erős CYP3A4 és/vagy PgP-inhibitorokkal vagy induktorokkal történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, a beteg klinikai állapotát szorosan monitorozni kell. Mérlegelni lehet az Afinitor dózisának módosítását a becsült AUC-érték alapján (lásd 4.5 pont).

Az erős CYP3A4/PgP-inhibitorokkal történő együttadás az everolimusz plazmakoncentrációjának nagymértékű emelkedését eredményezi (lásd 4.5 pont). Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat adagolási ajánlások kidolgozására ebben a helyzetben. Ezért az Afinitor és az erős inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.

Gyógyszerinterakció lehetősége miatt az Afinitor óvatossággal adandó együtt alacsony terápiás indexű orális CYP3A4 szubsztrátokkal. Amennyiben az Afinitor adása alacsony terápiás indexű orális CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. pimoizid, terfenadin, asztemizol, ciszaprid, kinidin vagy ergot alkaloid származékok) együtt történik, a beteget figyelni kell az orális CYP3A4 szubsztrátok termékinformációjában leírt mellékhatások irányában (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

Az everolimusz-expozíció enyhe (Child–Pugh A), közepesen súlyos (Child–Pugh B) és súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél nőtt (lásd 5.2 pont).

Az Afinitor alkalmazása súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél csak akkor javasolt, ha a lehetséges előny felülmúlja a kockázatot (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A májkárosodásban szenvedő betegeknél tapasztalt mellékhatások kezelésére vonatkozó dózismódosítások alátámasztására klinikai biztonságossági és hatásossági adatok még nincsenek.

Vakcinációk

Az Afinitor-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Sebgyógyulási zavarok

A csökkent sebgyógyulási képesség a rapamicin-származékok gyógyszercsoportjára, köztük az everolimuszra jellemző hatás. Ezért az Afinitor perioperatív időszakban történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott.

Sugárkezelési szövödmények

Komoly és súlyos sugárreakciókról (úgy mint sugárzás okozta nyelőcsőgyulladásról, sugárzás okozta pneumonitisről és sugárzás okozta bőrsérülésről), beleértve a halálos eseteket is, számoltak be olyan esetekben, amikor az everolimuszt sugárkezelés közben vagy nem sokkal azt követően szedték. A besugárzás okozta toxicitás súlyosbodásának lehetősége miatt elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik a sugárkezeléshez közeli időben szednek everolimuszt.

Továbbá korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindrómáról (radiation recall syndrome, RRS) is beszámoltak olyan, everolimuszt szedő betegeknél, akik korábban sugárkezelésben részesültek. RRS esetén az everolimusz-kezelés megszakítását vagy leállítását fontolóra kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az everolimusz egy CYP3A4-szubsztrát, és ugyanakkor szubsztrátja és közepesen erős inhibitora a PgP-nek is. Következésképpen az everolimusz felszívódását és azt követő eliminációját befolyásolhatják azok a készítmények, amelyek hatnak a CYP3A4-re és/vagy a PgP-re. *In vitro* az everolimusz a CYP3A4 kompetitív inhibitora és a CYP2D6 kevert inhibitora.

Egyes kiválasztott CYP3A4- és PgP-inhibitorokkal és -induktorokkal való ismert és elméleti kölcsönhatások az alábbi, 2. táblázatban vannak felsorolva.

Az everolimusz koncentrációkat emelő CYP3A4- és PgP-inhibitorok

A CYP3A4- és PgP-inhibitor vegyületek emelhetik az everolimusz koncentrációját a vérben azáltal, hogy csökkentik az everolimusz metabolizmusát vagy az intestinális sejtekből történő effluxát.

Az everolimusz-koncentrációt csökkentő CYP3A4- PgP-induktorok

A CYP3A4-et vagy a PgP-t indukáló hatóanyagok az everolimusz metabolizmusának vagy az intestinális sejtekből történő effluxának a fokozásával csökkenthetik az everolimusz koncentrációját a vérben.

2. táblázat Egyéb hatóanyagok hatása az everolimuszra

Kölcsönhatásonként csoportosított hatóanyagok	Kölcsönhatás – Everolimusz AUC/C _{max} változás Mértani közép arány (észlelt tartomány)	Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Erős CYP3A4/PgP-inhibitorok		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-szeres (szélső értékek: 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-szeres (szélső értékek: 2,6-7,0)	Az Afinitor és az erős inhibitorok együttes alkalmazása nem javasolt.
Itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol	Nem vizsgálták. Az everolimusz-koncentrációk nagy növekedése várható.	
Telitromicin, klaritromicin		
Nefazodon		
Ritonavir, atazanavir, szakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Közepesen erős CYP3A4/PgP-inhibitorok		
Eritromicin	AUC ↑4,4-szeres (szélső értékek: 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-szeres (szélső értékek: 0,9-3,5)	Elővigyázatosság szükséges, ha a közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem kerülhető el. Ha a betegnek közepesen erős CYP3A4- vagy PgP-inhibitorokkal történő együttes alkalmazásra van szüksége, akkor mérlegelni lehet az adag napi 5 mg-ra vagy napi
Imatinib	AUC ↑3,7-szeres C _{max} ↑2,2-szeres	
Verapamil	AUC ↑3,5-szeres (szélső értékek: 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-szeres (szélső értékek: 1,3-3,8)	

Ciclosporin, per os	AUC ↑2,7-szeres (szélső értékek: 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-szeres (szélső értékek: 1,3-2,6)	2,5 mg-ra történő csökkentését. Mindazonáltal ezzel a dózismódosítással kapcsolatosan nincsenek klinikai adatok. Az egyének közötti variabilitás következtében a javasolt dózismódosítás lehet, hogy nem minden egyén esetében optimális, ezért a mellékhatások szoros monitorozása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ha a közepesen erős inhibitorral történő kezelést abbahagyják, akkor az Afinitor adagjának az együttes alkalmazás megkezdése előtti adagra való visszatérése előtt egy legalább 2-3 napos kimosódási periódussal kell számolni (a leggyakrabban használatos közepesen erős inhibitorok átlagos eliminációs ideje).
Kannabidiol (PgP-inhibitor)	AUC ↑2,5-szeres C _{max} ↑2,5-szeres	
Flukonazol	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Diltiazem		
Dronedaron	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Amprenavir, fozamprenavir	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható.	
Grépfrútlé vagy egyéb, a CYP3A4/PgP-re ható ételek	Nem vizsgálták. Megnövekedett expozíció várható (a hatás nagymértékben változik).	A kombinációt kerülni kell.
Erős és közepesen erős CYP3A4/PgP-induktorok		
Rifampicin	AUC ↓63% (szélső értékek: 0-80%) C _{max} ↓58% (szélső értékek: 10-70%)	Az erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a betegnek egy erős CYP3A4-induktorral történő együttes alkalmazásra van szüksége, akkor mérlegelni kell az Afinitor adagjának a napi 10 mg-ról a legfeljebb napi 20 mg-ra történő, az induktor alkalmazásának kezdetétől számított 4. és 8. napon végzett 5 mg-onkénti vagy kisebb mértékben történő emelését. Előre láthatóan ez az Afinitor adag olyan tartományba emeli az AUC-t, mint ami induktorok nélkül lenne észlelhető. Mindazonáltal ezzel a dózismódosítással kapcsolatosan nincsenek klinikai adatok. Ha az induktorral történő kezelést abbahagyják, akkor az Afinitor adagjának az együttes alkalmazás megkezdése előtti adagra való visszatérése előtt egy legalább 3-5 napos kimosódási periódussal kell számolni (az enzim-deindukció reális ideje).
Dexametazon	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	
Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	
Efavirenz, nevirapin	Nem vizsgálták. Csökkent expozíció várható.	
Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)	Nem vizsgálták. Az expozíció nagymértékű csökkenése várható.	Everolimusz-kezelés ideje alatt nem szabad közönséges orbáncfű tartalmú készítményeket alkalmazni.

Hatóanyagok, melyeknek a plazmakoncentrációját az everolimusz megváltoztathatja

In vitro eredmények alapján nem valószínű, hogy a napi 10 mg-os *per os* adag után elért szisztémás koncentráció gátolná a PgP-t, CYP3A4-et és a CYP2D6-ot. Azonban a CYP3A4 és a PgP bélfalban végbemenő gátlása nem zárható ki. Egy egészséges önkénteseken végzett interakciós vizsgálat azt mutatta, hogy a midazolám, egy szenzitív CYP3A-tesztsubstrát everolimusszal történő orális együttadása a midazolám $C_{\max}$ értékének 25%-os, valamint $AUC_{(0-\infty)}$ értékének 30%-os emelkedését eredményezte. Ennélfogva az everolimusz befolyásolhatja az orálisan egyidejűleg adott CYP3A4-szubstrátok biohasznosulását. Mindazonáltal, a szisztémásan adott CYP3A4-szubstrátok expozíciójára kifejtett klinikailag releváns hatás nem várható (lásd 4.4 pont).

Az everolimusz és a depó oktreotid együttes alkalmazása az oktreotid $C_{\min}$ -jét 1,47-os geometriai átlagaránnyal (everolimusz/placebo) emelte. Előrehaladott neuroendokrin tumoros betegeknél nem lehetett megállapítani az everolimuszra adott hatásossági válaszreakcióra kifejtett klinikailag jelentős hatást.

Everolimusz és exemesztán egyidejű alkalmazása az exemesztán $C_{\min}$ -jét 45%-kal és C_{2h} -jét 64%-kal emelte. Ugyanakkor a megfelelő, dinamikus egyensúlyi állapotú (4 hetes) ösztrodiolszint a két terápiás karon nem tért el egymástól. A kombinációt kapó hormonreceptor-pozitív, előrehaladott emlőrákos betegeknél nem észlelték az exemesztánnal összefüggő mellékhatások gyakoribbá válását. Az exemesztán-szint emelkedésének valószínűleg nincs hatása a hatásosságra vagy a biztonságosságra.

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók egyidejű alkalmazása

Az egyidejűleg ACE-gátlót (pl. ramipril) szedő betegeknél az angioödéma veszélye nőhet (lásd 4.4 pont).

Vakcinációk

Az oltásra kialakuló immunreakció érintett lehet és ezért lehet, hogy az Afinitor-kezelés ideje alatt a vakcináció kevésbé hatékony. Az Afinitor-kezelés alatt az élő vakcinák alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont). Élő vakcinákra példa: intranasalis influenza, kanyaró, mumps, rubeola, orális polio, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), sárgaláz, varicella és a TY21a typhus vakcina.

Sugárkezelés

Everolimuszot kapó betegeknél a sugárkezelés okozta toxicitás súlyosbodását jelentették (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (pl. orális, parenterális, vagy nem ösztrogéntartalmú implantált hormonális fogamzásgátlás, progeszteron alapú fogamzásgátlók, hysterectomia, petevezeték lekötés, teljes absztinencia, barrier módszerek, méhen belüli eszköz [IUD] és/vagy női/férfi sterilizálás) amíg everolimuszot kapnak, és a kezelés befejezése után még legfeljebb 8 hétig. A férfibetegeket nem kell eltiltani a gyermeknemzéstől.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az everolimusz tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitási hatásokat mutattak, köztük embriotoxicitást és foetotoxicitást (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Az everolimusz terhesség alatti és fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél történő alkalmazása nem javasolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az everolimusz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányoknál azonban az everolimusz és/vagy annak metabolitjai átjutnak az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Ezért az everolimuszt szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt és 2 hétig az utolsó adag után.

Termékenység

Az everolimusz lehetséges férfi és női fertilitást okozó hatása nem ismert, mindazonáltal nőbetegeknél amenorrhoeát (másodlagos amenorrhoeát és más menstruációs rendellenességeket) és társult luteinizáló hormon (LH)/ folliculus stimuláló hormon (FSH) egyensúlyzavart tapasztaltak. Nem klinikai eredmények alapján a férfi és női fertilitást az everolimusz-kezelés károsíthatja (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Afinitor kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy legyenek óvatosak, ha az Afinitor-kezelés alatt fáradtságot érzelenek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági profilt összesen 2879, Afinitor-ral kezelt beteggel az elfogadott indikációkban végzett tizenegy vizsgálatból származó összesített adatok alapozzák meg, melyekből öt randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat, és hat nyílt elrendezésű, I. fázisú és II. fázisú vizsgálat volt.

Az összesített biztonságossági adatokból származó leggyakoribb mellékhatások (incidencia $\geq 1/10$), csökkenő sorrendben: stomatitis, bőrkíütés, fáradtság, hasmenés, fertőzések, hányinger, étvágytalanság, anaemia, dysgeusia, pneumonitis, perifériás oedema, hyperglykaemia, asthenia, pruritus, testtömegcsökkenés, hypercholesterinaemia, epistaxis, köhögés és fejfájás.

A leggyakoribb 3-4. fokozatú mellékhatások (incidencia $\geq 1/100$ -tól $< 1/10$ -ig) a következők voltak: stomatitis, anaemia, hyperglykaemia, fertőzések, fáradtság, hasmenés, pneumonitis, asthenia, thrombocytopenia, neutropenia, dyspnoe, proteinuria, lymphopenia, vérzés, hypophosphataemia, bőrkíütés, hypertonia, pneumonia, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT [ALAT]), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT [ASAT]) és diabetes mellitus. A fokozatok a 3.0-s és 4.03-as verziószámú CTCAE-t követik.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat az összesített analízisből származó, összesített biztonságossági adatok alapján mutatja a mellékhatások előfordulási gyakoriságát. A mellékhatások MedDRA szervrendszeri csoportok és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása az alábbi megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Fertőzések ^{a, *}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Anaemia
Gyakori	Thrombocytopenia, neutropenia, leukopenia, lymphopenia
Nem gyakori	Pancytopenia
Ritka	Tiszta vörösvértest aplasia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Étvágytalanság, hyperglykaemia, hypercholesterinaemia
Gyakori	Hypertriglyceridaemia, hypophosphataemia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, hypokalaemia, dehydratio, hypocalcaemia
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Dysgeusia, fejfájás
Nem gyakori	Ageusia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	Szemhéj-oedema
Nem gyakori	Conjunctivitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	Pangásos szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Vérzés ^b , hypertonia, lymphoedema ^g
Nem gyakori	Kipirulás, mélyvénás thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Pneumonitis ^c , epistaxis, köhögés
Gyakori	Dyspnoe
Nem gyakori	Haemoptysis, tüdőembolia
Ritka	Akut respiratoricus distress szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Stomatitis ^d , hasmenés, hányinger
Gyakori	Hányás, szájszárazság, hasi fájdalom, nyálkahártya-gyulladás, szájüregi fájdalom, dyspepsia, dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Bőrkütiés, pruritus
Gyakori	Száraz bőr, körömbetegség, enyhe alopecia, acne, erythema, onychoclasia, kéz-láb erythrodysaesthesia szindróma, bőrhámlás, bőrelváltozás
Ritka	Angiooedema*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Proteinuria*, emelkedett kreatininszint a vérben, veseelégtelenség*
Nem gyakori	Gyakori nappali vizeletürítés, akut veseelégtelenség*

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori	Szabálytalan menstruáció ^c
Nem gyakori	Amenorrhoea ^{c*}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Fáradtság, asthenia, perifériás oedema
Gyakori	Láz
Nem gyakori	Nem szíveredetű mellkasi fájdalom, sebgyógyulási zavar
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Testtömegcsökkenés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem ismert ^f	Korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindróma (radiation recall syndrome, RRS), sugárkezelés okozta reakciók súlyosbodása
* a b c d e f g	Lásd még „Kiválasztott mellékhatások leírása” alpont Minden, a „fertőző betegségek és parazitaferőzések” szervrendszeri csoportba tartozó reakciót, beleértve (gyakori) a pneumóniát, a húgyúti fertőzést, (nem gyakori) a bronchitist, a herpes zostert, sepsist, abscessust és az opportunista fertőzések egyedülálló eseteit [pl. aspergillosis, candidiasis, PJP/PCP és hepatitis B (lásd a 4.4 pontot is)], valamint (ritka) vírusos myocarditist is magában foglal Beleértve az egyesével nem felsorolt, különböző lokalizációkból eredő, különböző vérzéses eseményeket Magában foglalja (nagyon gyakori) a pneumonitist, (gyakori) az intersticiális tüdőbetegséget, a tüdőbeszűrődést és (ritka) a pulmonalis alveolaris haemorrhagiát, a pulmonalis toxicitást és az alveolitist Magában foglalja (nagyon gyakori) a stomatitist, (gyakori) a stomatitis aphthosát, a szájnyálkahártya és a nyelv fekélyeit és (nem gyakori) a glossodyniát, glossitist A gyakoriság az összesített adatokban szereplő, 10-55 éves nők számán alapul A forgalomba hozatal után észlelt mellékhatások A mellékhatást a forgalomba hozatalt követő jelentések alapján azonosították. A gyakoriságot az onkológiai vizsgálatok biztonságossági adataiból határozták meg.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekben az everolimuszt összefüggésbe hozták a hepatitis B reaktiválódásának súlyos, köztük halálos kimenetelű eseteivel. A fertőzés immunszuppressziós időszakok alatti reaktiválódása előre várható esemény.

Klinikai vizsgálatokban és poszt-marketing spontán bejelentésekben az everolimuszt veseelégtelenség eseteivel (beleértve a halálos kimenetelűt) és proteinuriával hozták összefüggésbe. A vesefunkció folyamatos ellenőrzése javasolt (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekben az everolimuszt amenorrhoea (másodlagos amenorrhoea és más menstruációs rendellenességek) eseteivel hozták összefüggésbe.

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő spontán bejelentésekben az everolimuszt PJP/PCP eseteivel járt, melyek némelyike halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő spontán bejelentésekben az ACE-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás során vagy anélkül angiooedemáról számoltak be.

Idősek

Az összesített biztonságossági adatgyűjtés során az Afinitor-ral kezelt betegek 37%-a 65 éves vagy idősebb volt. Azon betegek száma, akiknél a gyógyszeres kezelést a mellékhatások miatt le kellett állítani, magasabb volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél (20% vs. 13%). A leállításához vezető

leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: pneumonitis (beleértve az interstitialis tüdőbetegséget is), stomatitis, fáradtság és dyspnoe.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az embereknél történő túlادagolással kapcsolatban szerzett tapasztalatokról szóló beszámoló nagyon korlátozott. Legfeljebb 70 mg-os egyszeri adagokat adtak, elfogadható akut tolerabilitással. Minden túlادagolás esetén általános szupportív intézkedéseket kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, ATC kód: L01EG02

Hatásmechanizmus

Az everolimusz egy szelektív mTOR (emlős rapamicin-célpont – mammalian target of rapamycin) -inhibitor. Az mTOR egy kulcsfontosságú szerin-treonin-kináz, amelynek aktivitása számos humán daganat esetén közismerten fokozott. Az everolimusz az intracelluláris FKBP-12 fehérjéhez kötődik komplexet képezve, ami gátolja az mTOR komplex-1 (mTORC1) aktivitását. Az mTORC1 jelátviteli út gátlása megakadályozza a fehérjék transzlációját és szintézisét az S6 riboszomális protein-kináz és a sejtciklusban, az angiogenesisben és a glikolízisben résztvevő fehérjéket szabályozó eukarióta elongációs faktor 4E-kötő fehérje (4EBP-1) aktivitásának csökkentése révén. A S6K1 feltételezhetően foszforilálja az ösztrogén-receptor aktivációs funkció domain 1-et, ami a ligandtól független receptor-aktivációért felelős. Az everolimusz csökkenti a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintjét, ami a daganatban zajló angiogenesis folyamatát potenciálja. Az everolimusz a daganatsejt, az endothelsejtek, fibroblastok és az érfal simaizomsejtek növekedésének és proliferációjának erős inhibitora, valamint kimutatták, hogy *in vivo* és *in vitro* a szolid tumorokban csökkenti a glikolízist.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hormonreceptor-pozitív előrehaladott emlőrák

A BOLERO-2 (CRAD001Y2301 vizsgálat) az Afinitor + exemesztán, illetve a placebo + exemesztán egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, III. fázisú vizsgálata, amit olyan, postmenopausában lévő nőkkel végeztek, akiknél egy korábbi letrozol- vagy anasztrozol-kezelés után az ösztrogénreceptor-pozitív, HER2/neu-negatív, előrehaladott emlőrák recidívája vagy progressziója alakult ki. A randomizációt a hormonkezelés előtti dokumentált szenzitivitás és a visceralis metasztázis megléte szerint rétegezték. A hormonkezelés előtti szenzitivitást vagy (1) az előrehaladott állapotú betegség legalább egy, korábbi hormonkezeléstől kialakult, dokumentált kedvező klinikai hatásával (teljes remisszió [CR], részleges remisszió [PR], állapotstabilizálódás ≥ 24 hétig) vagy (2) a recidíva előtti legalább 24 hónapos adjuváns hormonkezeléssel definiálták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgáló értékelésén (helyi radiológiai vizsgálat) alapuló, a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknek) szerinti progressziómentes túlélés (PFS) volt. A szupportív PFS-analízisek egy független, központi radiológiai felülvizsgálaton alapultak.

A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (OS), az objektív válaszadási arány, a klinikailag kedvező hatás aránya, a biztonságosság, az életminőségben bekövetkező változás (QoL), valamint az ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group teljesítmény státusz) romlásáig eltelt idő.

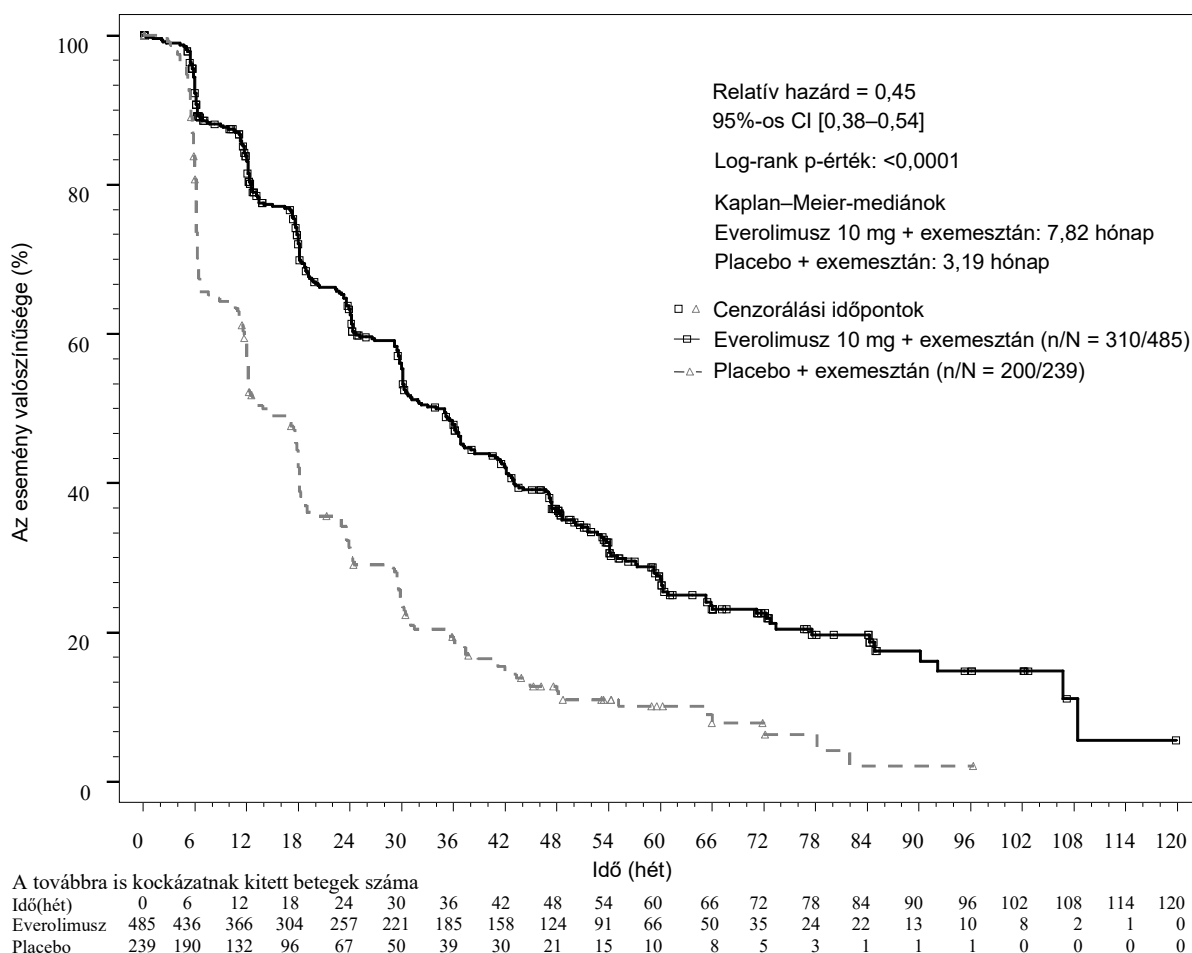
Összesen 724 beteget randomizáltak 2:1 arányban a kombinált everolimusz (napi 10 mg) + exemesztán- (napi 25 mg) (n = 485) vagy a placebo + exemesztán-karra (napi 25 mg) (n = 239). A végső OS analíziskor az everolimusz-kezelés medián időtartama 24,0 hét volt (szélsőértékek 1,0 – 199,1 hét). Az exemesztán-kezelés medián időtartama az everolimusz + exemesztánt kapó betegeknél hosszabb volt, 29,5 hét (1,0 – 199,1), mint a placebo + exemesztánt kapóknál, 14,1 hét (1,0 – 156,0).

Az elsődleges végpontra vonatkozó hatásossági eredményeket a végső PFS-analízisből nyerték (lásd 4. táblázat és 1. ábra). A placebo + exemesztán-karon lévő betegek a progresszió időpontjában nem léptek át az everolimusz-karra.

4. táblázat BOLERO-2 – Hatásossági eredmények

Analízis	Afinitor ^a n = 485	Placebo ^a n = 239	Relatív hazard	p-érték
A progressziómentes túlélés medián időtartama (hónap) (95%-os CI)				
A vizsgáló által végzett radiológiai értékelés	7,8 (6,9 - 8,5)	3,2 (2,8 - 4,1)	0,45 (0,3,8 - 0,54)	<0,0001
Független radiológiai értékelés	11,0 (9,7 - 15,0)	4,1 (2,9 - 5,6)	0,38 (0,31 - 0,8)	<0,0001
A teljes túlélés medián időtartama (hónap) (95%-os CI)				
A teljes túlélés medián időtartama	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Legjobb teljes válaszreakció (%) (95%-os CI)				
Objektív válaszadási arány ^b	12,6% (9,8 - 15,9)	1,7% (0,5 - 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Klinikailag kedvező hatás aránya ^c	51,3% (46,8 - 55,9)	26,4% (20,9 - 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a Plusz exemesztán ^b Objektív válaszadási arány = a teljes vagy részleges remissziót mutató betegek aránya ^c Klinikailag kedvező hatás aránya = a teljes vagy részleges remissziót vagy ≥24 hetes állapotstabilizálódást mutató betegek aránya ^d Nem értelmezhető ^e p-értéket a Cochran–Mantel–Haenszel-féle egzakt próbával, a Cochran–Armitage-féle permutációs teszt rétegzett verziójának alkalmazásával nyerték.				

1. ábra BOLERO-2 – Kaplan–Meier-féle progressziómentes túlélési görbék (a vizsgáló által végzett radiológiai felülvizsgálat)



A kezelés PFS-re gyakorolt becsült hatását a PFS-nek a vizsgáló értékelésenkénti tervezett alcsoporthatározás igazolta. Az everolimusz + exemesztán mellett az összes elemzett alcsoporthatározás (kor, a korábbi hormonkezelésre való szenzitivitás, az érintett szervek száma, a kezelés megkezdésekor csak a csontokban lévő léziók státusza, valamint a visceralis metasztázisok jelenléte és a fő demográfiai és prognosztikai alcsoporthatározások) esetén pozitív terápiás hatást észleltek, és a placebo + exemesztán-kezeléshez viszonyított relatív hazard 0,25-0,60 közé esett.

A QLQ-C30 életminőségi kérdőív funkcionális domén pontszámok romlásáig ($\geq 5\%$) eltelt medián időtartamban nem volt különbség a két terápiás kar esetén.

A BOLERO-6 (CRAD001Y2201 vizsgálat) egy három karos, randomizált, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat, melyben az exemesztánnal kombinált everolimusz-kezelést, az önmagában adott everolimuszt és a kapecitabint hasonlították össze olyan, postmenopausában lévő nők kezelésében, akik egy korábban alkalmazott letrozol- vagy anasztrozol-kezelést követően recurráló vagy progrediáló, ösztrogénreceptor-pozitív, HER2/neu negatív, lokálisan előrehaladott, recidíváló vagy metasztatizáló emlőrákban szenvedtek.

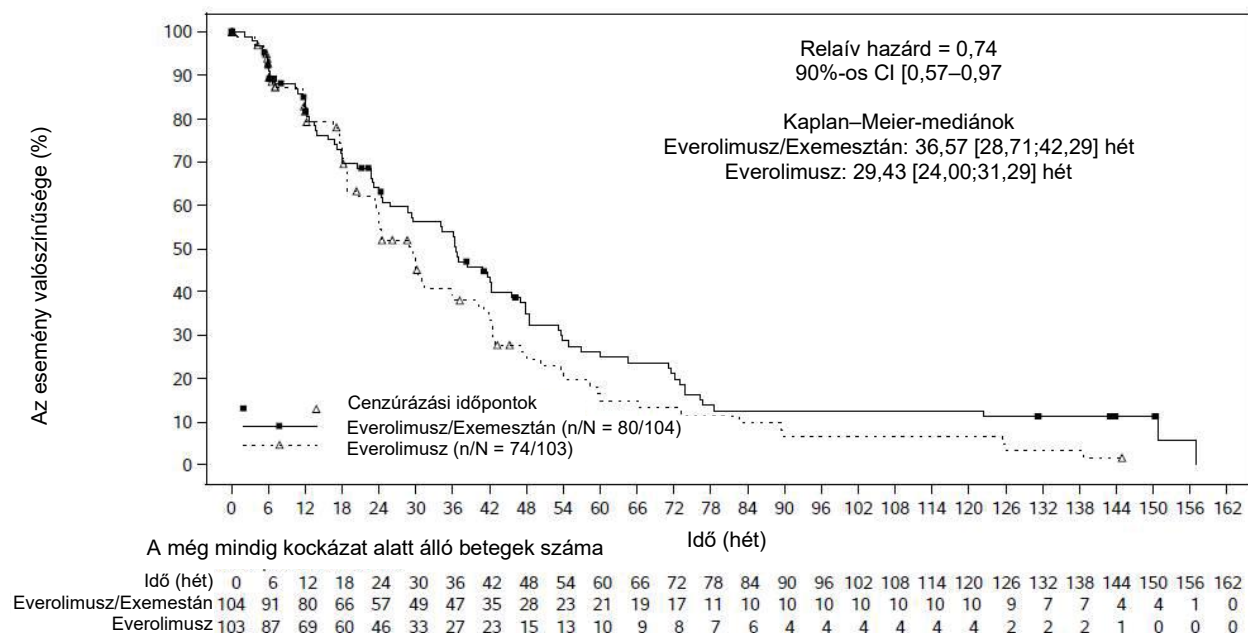
A vizsgálat elsődleges célja a relatív hazard és a progressziómentes túlélés felmérése volt az everolimusz + exemesztán, illetve az önmagában adott everolimusz esetén. A legfontosabb másodlagos cél a relatív hazard és a progressziómentes túlélés felmérése volt az everolimusz + exemesztán kezeléssel, összehasonlítva a kapecitabin kezeléssel.

További másodlagos célok közé tartozott a teljes túlélés, az objektív válaszadási arány, a kedvező klinikai hatás ráta, a biztonságosság, az ECOG teljesítmény romlásáig eltelt idő, az életminőség romlásáig eltelt idő, és a kezeléssel való elégedettség (TSQM). Formális statisztikai összehasonlítást nem terveztek.

Összesen 309 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban az everolimusz (napi 10 mg) + exemesztán (napi 25 mg) kombinációs karra (n = 104), az önmagában adott everolimusz-karra (napi 10 mg) (n = 103) vagy kapecitabin-karra (1250 mg/m² dózis naponta kétszer, 2 hétig, amit egy hét szünet követ, 3 hetes ciklus) (n = 102). Az adatok lezárásának időpontjában a kezelés medián időtartama 27,5 hét volt (szélső értékek: 2,0-165,7) az everolimusz + exemesztán-karon, 20 hét volt (1,3-145,0) az everolimusz-karon, és 26,7 hét volt (1,4-177,1) a kapecitabin-karon.

A helyi vizsgáló értékelése alapján megfigyelt 154, progressziómentes túlélés esemény alapján végzett végső PFS analízis eredményei azt mutatták, hogy a becsült relatív hazard 0,74 (90%-os CI: 0,57–0,97) az everolimusz + exemesztán-kar javára, az everolimusz-karhoz képest. A medián progressziómentes túlélés 8,4 hónap (90%-os CI: 6,6–9,7), illetve 6,8 hónap volt (90%-os CI: 5,5 - 7,2).

2. ábra BOLERO-6 Kaplan–Meier-féle progressziómentes túlélési görbék (a vizsgáló által végzett radiológiai felülvizsgálat)



A legfontosabb másodlagos végpont, a progressziómentes túlélés esetén a becsült relatív hazard 1,26 volt (90%-os CI: 0,96–1,66), ami a kapecitabinnak kedvezett az everolimusz + exemesztán kombinált karral szemben, a megfigyelt, összesen 148 progressziómentes túlélés esemény alapján.

A teljes túlélés másodlagos végpontra vonatkozó eredmények nem voltak konzisztensek a progressziómentes túlélés elsődleges végpont eredményeivel, és a megfigyelt tendencia az everolimusz monoterápiás karnak kedvezett. A teljes túlélés összehasonlítására vonatkozó becsült relatív hazard az everolimusz + exemesztán-karhoz viszonyított everolimusz-kar esetén 1,27 volt (90%-os CI: 0,95–1,70). A teljes túlélés összehasonlítására vonatkozó becsült relatív hazard a kapecitabin-karhoz viszonyított everolimusz + exemesztán kombinált kar esetén 1,33 volt (90%-os CI: 0,99–1,79).

Előrehaladott, pancreas eredetű neuroendokrin tumorok (pNET)

A RADIANT-3 (CRAD001C2324 vizsgálat) egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálat, amelyben az előrehaladott pNET-ben szenvedő betegeknél az Afinitor plusz legjobb szupportív kezelést hasonlították össze a placebo plusz legjobb szupportív kezeléssel. A progressziómentes túlélés (PFS) medián időtartamának 2,4-szeres megnyúlásával (11,04 hónap, versus 4,6 hónap) igazolta az Afinitor placebóval szembeni, statisztikailag szignifikáns klinikailag kedvező hatását (HR 0,35; 95%-os CI: 0,27–0,45; $p < 0,0001$) (lásd 5. táblázat és 3. ábra).

A RADIANT-3 vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akinek jól és közepesen differenciált, előrehaladott pNET-jük volt, és akiknek a betegsége az előző 12 hónapban progrediált. A legjobb szupportív kezelés részeként a szomatosztatin analógokkal végzett kezelés megengedett volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) által történő értékelése volt. Az igazolt radiológiai progressziót követően a vizsgáló nyíltá tehetette a betegek kezelését. Azok, akiket placebóra randomizáltak, ezután nyílt elrendezésben kaphattak Afinitor-t.

A másodlagos végpontok közé tartozott az objektív válaszadási arány, a remisszió időtartama és a teljes túlélés (OS).

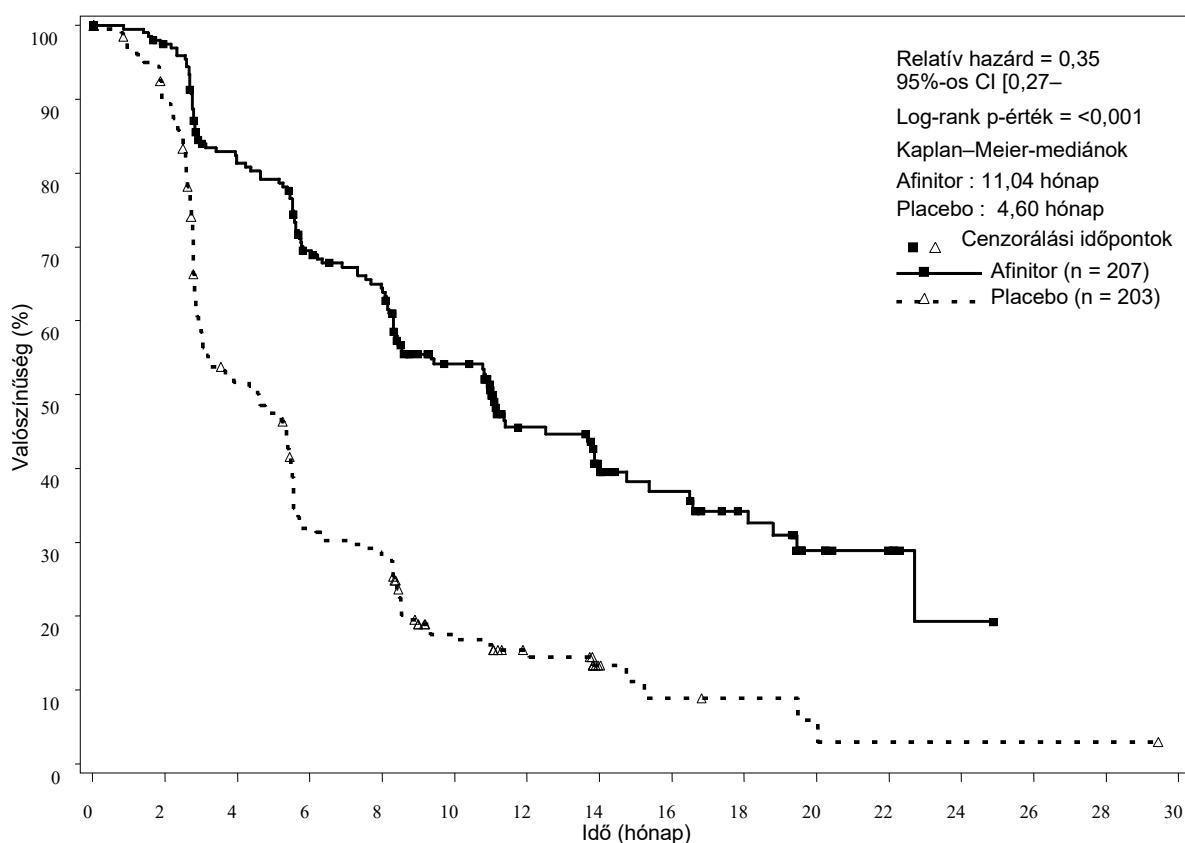
Összesen 410 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy napi 10 mg Afinitor-ra ($n = 207$) vagy placebóra ($n = 203$). A demográfiai jellemzők kellő egyensúlyban voltak (medián életkor 58 év, 55% férfi, 78,5% fehér bőrű). Mindkét karon a betegek 58%-a kapott korábban szisztémás kezelést. A vak vizsgálati kezelés medián időtartama 37,8 hét volt (szélsőértékek 1,1–129,9 hét) az everolimuszra kapó, és 16,1 hét (szélsőértékek 0,4–147,0 hét) a placebót kapó betegek esetében.

A betegség progresszióját, vagy a vizsgálat nyíltá tételét követően a 203, kezdetben placebóra randomizált betegből 172 (84,7%) átkerült a nyílt Afinitor-kezelésbe. A nyílt kezelés medián időtartama 47,7 hét volt az összes beteg esetén. Az 53, everolimuszra randomizált, majd nyílt elrendezésű everolimusz-kezelésre váltott beteg esetében 67,1 hét, a 172, placebóra randomizált, majd nyílt elrendezésű everolimusz-kezelésre váltott beteg esetén 44,1 hét volt.

5. táblázat RADIANT-3 – hatásossági eredmények

Populáció	Afinitor n = 207	Placebo n = 203	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték
A progressziómentes túlélés medián időtartama (hónap) (95%-os CI)				
A vizsgáló által végzett radiológiai értékelés	11,04 (8,41–13,86)	4,60 (3,06– 5,39)	0,35 (0,27– 0,45)	< 0,0001
Független radiológiai értékelés	13,67 (11,17– 18,79)	5,68 (5,39– 8,31)	0,38 (0,28– 0,51)	< 0,0001
Medián teljes túlélés (hónap) (95%-os CI)				
Medián teljes túlélés	44,02 (35,61–51,75)	37,68 (29,14–45,77)	0,94 (0,73–1,20)	0,300

3. ábra RADIANT-3 – Kaplan–Meier-féle progressziómentes túlélési görbék (vizsgálói radiológiai áttekintés)



A továbbra is kockázatnak kitett betegek száma

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

Gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű, előrehaladott neuroendokrin tumorok

A RADIANT-4 (CRAD001T2302 vizsgálat), az Afinitor plusz legjobb szupportív kezelést (best supportive care - BSC), illetve a placebo plusz legjobb szupportív kezelést összehasonlító randomizált, kettős vak, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatot olyan jól differenciált (1. fokozat vagy 2. fokozat), gastrointestinalis vagy pulmonalis eredetű, előrehaladott, nem funkcionáló neuroendokrin tumorokban szenvedő betegeknél végezték, akiknek az anamnézisében nem szerepelt carcinoid szindróma, és nem voltak carcinoid szindrómával összefüggő, aktív tüneteik sem.

A vizsgálat elsődleges végpontja a független radiológiai vizsgálaton alapuló, a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél) szerinti progressziómentes túlélés (PFS) volt. A szupportív progressziómentes túlélés analízis a helyi vizsgáló által végzett felülvizsgálaton alapult. A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (overall survival - OS), a teljes válaszadási arány, a legalább stabil betegséget elérők aránya, a biztonságosság, az életminőségben bekövetkezett változás (FACT-G), valamint a World Health Organisation teljesítmény státuszban (WHO PS) bekövetkezett romlásig eltelt idő.

Összesen 302 beteget randomizáltak 2:1 arányban vagy everolimuszra (napi 10 mg) (n = 205) vagy placebo (n = 97). A demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai általában egyensúlyban voltak (medián életkor 63 év [szélső értékek 22 - 86], 76% fehér bőrű, a kórelőzményben szomatostatin analógok [SSA] alkalmazása szerepel). A vak elrendezésű kezelés medián időtartama 40,4 hét volt az Afinitor-t kapó betegeknél és 19,6 hét volt a placebót kapóknál. A PFS elsődleges elemzése után 6 beteg tért át a placebokarról everolimusz nyílt elrendezés szerinti alkalmazására.

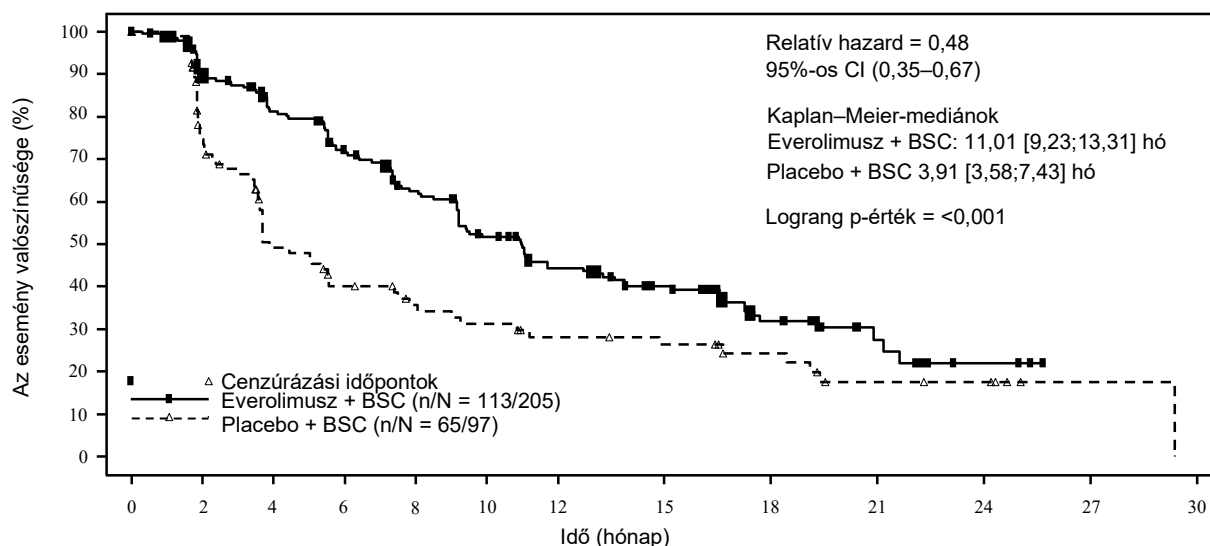
A független radiológiai értékelés szerinti PFS elsődleges végpont esetén a hatásossági eredményeket a progressziómentes túlélés végső analiziséből nyerték (lásd 6. táblázat és 4. ábra). A vizsgáló által végzett radiológiai értékelés szerinti PFS-re vonatkozó hatásossági eredményeket a teljes túlélés végső analiziséből nyerték (lásd 6. táblázat).

6. táblázat RADIANT-4 – Progressziómentes túlélés eredményei

Populáció	Afinitor n = 205	Placebo n = 97	Relatív hazard (95%-os CI)	p-érték ^a
A progressziómentes túlélés medián időtartama (hónap) (95%-os CI)				
Független radiológiai értékelés	11,01 (9,2–13,3)	3,91 (3,6–7,4)	0,48 (0,35–0,67)	< 0,001
A vizsgáló által végzett radiológiai értékelés	14,39 (11,24–17,97)	5,45 (3,71–7,39)	0,40 (0,29–0,55)	< 0,001

^a Az 1-oldalas p-érték egy rétegzett lograng-próbából származik.

4. ábra RADIANT-4 – Kaplan–Meier-féle progressziómentes túlélési görbék (független radiológiai felülvizsgálat)

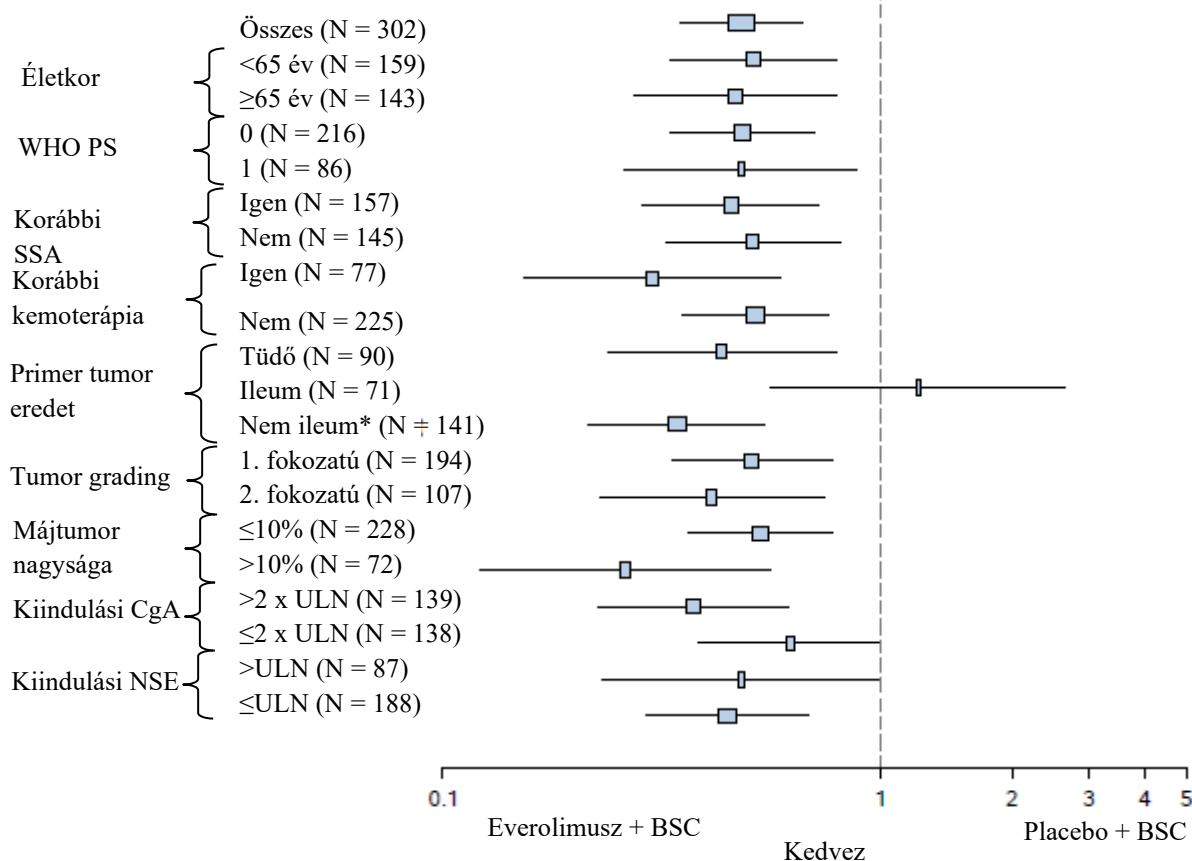


A még mindig veszélyeztetett betegek száma

Idő (hónap)	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

A szupportív analízisekben pozitív terápiás hatást figyeltek meg minden alcsoportban, kivéve azoknak a betegeknek az alcsoportját, akiknél az ileum a primer tumor kiindulási helye (Ileum: HR = 1,22 [95%-os CI: 0,56 - 2,65]; Nem ileum: HR = 0,34 [95%-os CI: 0,22 - 0,54]; Tüdő: HR = 0,43 [95%-os CI: 0,24 - 0,79]) (lásd 5. ábra).

5. ábra RADIANT-4 – A progressziómentes túlélés eredményei, előre meghatározott beteg alcsoportok szerint (független radiológiai felülvizsgálat)



*Nem ileum: gyomor, colon, rectum, appendix, coecum, duodenum, jejunum, ismeretlen primer eredetű carcinoma és egyéb gastrointestinalis eredet
 ULN: a normálérték felső határa
 CgA: Chromogranin A
 NSE: Neuron specifikus enoláz
 A relatív házard a rétegzett Cox-modellből került számításra.

A teljes túlélés (OS) végső elemzésében nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség azon betegek között, akik Afinitor-t, illetve akik placebót kaptak a vizsgálat vak elrendezésű kezelési szakaszában (HR = 0,90 [95%-os CI: 0,66–1,22]).

A két kar között nem észleltek különbséget a WHO teljesítmény státuszban bekövetkezett definitív romlásig eltelt időben (HR = 1,02; [95%-os CI: 0,65–1,61]), valamint az életminőség definitív romlásáig (FACT-G összpontszám) eltelt időben (HR = 0,74; [95%-os CI: 0,50–1,10]).

Előrehaladott vesesejtes carcinoma

A RECORD-1 (CRAD001C2240 vizsgálat), egy III. fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban a legjobb szupportív kezeléssel kiegészített napi 10 mg everolimuszt és placebót hasonlították össze olyan, metasztatizáló vesesejtes carcinomában szenvedő betegeknél, akiknél a betegség a VEGFR-TKI-kezelés (vascularis endothelialis növekedési faktor-receptor tirozin-kináz inhibitor) (szunitinib, szorafenib vagy a szunitinib és a szorafenib együtt) során vagy azt követően progrediált. Korábbi bevacizumab- és α -interferon-kezelés is megengedett volt. A betegeket a Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognosztikai pontrendszere (kedvező vs. intermediér vs. rossz prognózisú csoport) és a korábbi daganatellenes kezelés alapján (1 vs. 2 korábbi VEGFR-TKI) osztályozták.

Az elsődleges végpont a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – szolid tumorok válaszreakciójának értékelési kritériumai) segítségével dokumentált, valamint egy vakon végzett, független, központi értékelés által megállapított progressziómentes túlélés volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a biztonságosság, a daganat objektív válaszadási aránya, a teljes túlélés, a betegséggel összefüggő tünetek és az életminőség. Radiológiai igazolt progresszió után a vizsgáló befejezhette a vak fázist: azok a betegek, akiket placebóra randomizáltak, innentől nyíltan napi 10 mg everolimuszt kaphattak. A független adatellenőrző bizottság (Independent Data Monitoring Committee) az elsődleges végpont teljesülése miatt a második időközi analízis elvégzésekor a vizsgálat befejezését javasolta.

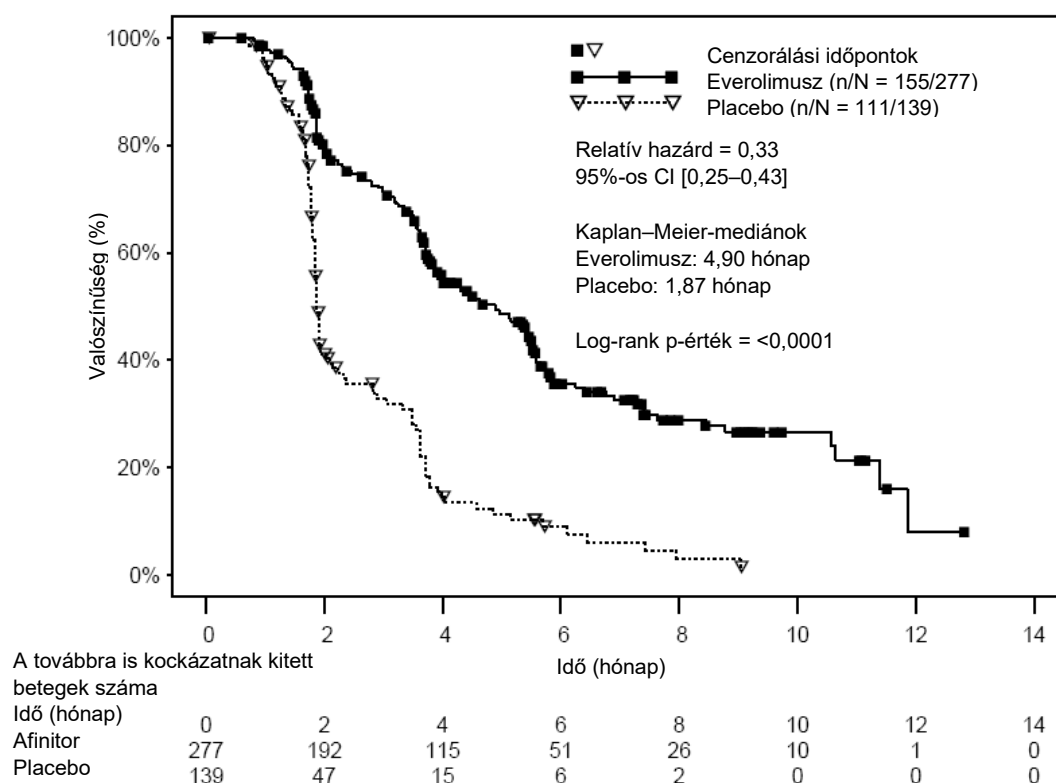
Összesen 416 beteget randomizáltak 2:1 arányban Afinitor- (n = 277) vagy placebokezelésre (n = 139). A demográfiai jellemzők kellő mértékben hasonlóak voltak (összesített medián életkor [61 év; szélsőértékek 27-85], 78% férfi, 88% fehér bőrű, korábbi VEGFR-TKI-kezelések száma [1-74%, 2-26%]). A vak vizsgálati kezelés medián időtartama 141 nap volt (szélsőértékek 19-451 nap) az everolimuszt kapó, és 60 nap (szélsőértékek 21-295 nap) a placebót kapó betegek esetében.

A progressziómentes túlélés, mint elsődleges végpont tekintetében az Afinitor felülmúlta a placebót, és statisztikailag szignifikánsan, 67%-kal csökkentette a progresszió vagy a halálozás kockázatát (lásd 7. táblázat és 6. ábra).

7. táblázat RECORD-1 – Progressziómentes túlélési eredmények

Populáció	n	Afinitor n = 277	Placebo n = 139	Relatív hazárd (95%-os CI)	p-érték
		Medián progressziómentes túlélés (hónap) (95%-os CI)			
Primer analízis					
Összes (vakon végzett, független, központi értékelés)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	< 0,0001 ^a
Szupportív/szenzitivitási analízisek					
Összes (a vizsgáló által végzett helyi értékelés)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	< 0,0001 ^a
MSKCC-prognosztikai pontrendszer (vakon végzett független központi értékelés - blinded independent central review)					
Kedvező prognózis	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	< 0,0001
Intermedier prognózis	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	< 0,0001
Rossz prognózis	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Rétegzett log-rank-próba					

6. ábra RECORD-1 – Kaplan–Meier-féle progressziómentes túlélési görbék (független központi áttekintés)



A hathónapos progressziómentes túlélési arány 36% volt az Afinitor-kezelés esetén, míg placebo mellett csak 9%.

A daganat igazolt objektív válaszreakcióját 5 Afinitor-t kapó betegnél észlelték (2%), miközben ezt egyetlen placebo-t kapó betegnél sem tapasztalták. Tehát a progressziómentes túlélésben bekövetkező javulás főként abból a betegpopulációból ered, amelyben a betegség stabilizálódik (ez az Afinitor-kezelést kapó csoport 67%-ának felel meg).

Nem észlelték a teljes túlélés kezeléssel összefüggő, statisztikailag szignifikáns javulását (relatív hazard: 0,87; fiducia intervallum: 0,65–1,17; $p = 0,177$). A placebo-ra randomizált betegeknek a betegség progresszióját követően a nyílt Afinitor-kezelési karra történő átirányítása megghiúsította, hogy a teljes túlélésben megmutatkozó, a kezeléssel összefüggő bármilyen különbséget ki lehessen mutatni.

Egyéb vizsgálatok

A stomatitis a leggyakrabban jelentett mellékhatás az Afinitor-ral kezelt betegeknek (lásd 4.4 és 4.8 pont). Egy, előrehaladott emlőrákban szenvedő, postmenopausában lévő nőekkel ($n = 92$) a forgalomba hozatalt követően folytatott egykaros vizsgálatban a stomatitis előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentése érdekében az Afinitor-kezelés (napi 10 mg) és az exemesztán-kezelés (napi 25 mg) elkezdésekor, a kezelés első 8 hetében lokális kezelésként dexametazon 0,5 mg/5 ml alkoholmentes bősöleges oldatot adtak naponta 4-szer, szájvíz formájában. A ≥ 2 . fokozatú stomatitis előfordulási gyakorisága a 8. héten 2,4% volt ($n = 2/85$ értékelhető beteg), ami alacsonyabb volt annál, amit korábban tapasztaltak. Az 1. fokozatú stomatitis előfordulási gyakorisága 18,8% volt, ($n = 16/85$), és 3. vagy 4. fokozatú stomatitistról nem számoltak be. A vizsgálat általános biztonságossági profilja összhangban volt az everolimusz onkológiai és sclerosis tuberosa komplex (TSC) esetén történő felhasználása során megállapított általános biztonságossági profillal, kivéve, hogy kismértékben magasabb volt az orális candidiasis gyakorisága, amiről a betegek 2,2%-ának számoltak be ($n = 2/92$).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Afinitor vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a pancreas eredetű neuroendokrin tumorok, a mellkasi eredetű neuroendokrin tumorok és a vesesejtes carcinoma indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az előrehaladott szolid tumoros betegeknél az 5 mg vagy 10 mg everolimusz éhgyomorra vagy egy könnyű, zsírmentes étkezést követően történő naponkénti bevétele után az everolimusz csúscsökkentési (C_{max}) kialakulásának medián időtartama 1 óra volt. A C_{max} az 5 és 10 mg között a dózissal arányos. Az everolimusz a PgP szubsztrátja és közepesen erős inhibitora.

A táplálék hatása

Egészséges egyénknél a magas zsírtartalmú étkezés a 10 mg everolimusz szisztémás expozícióját (az AUC alapján mérve) 22%-kal és a plazma csúscsökkentési, a C_{max} -ot 54%-kal csökkentette. A kevés zsírt tartalmazó étkezés az AUC-t 32%-kal, a C_{max} -ot pedig 42%-kal csökkentette. A tápláléknak azonban nincs nyilvánvaló hatása a poszt-abszorpciós fázis koncentráció-idő profiljára.

Eloszlás

Az everolimusz vér – plazma aránya, ami az 5-5000 ng/ml-es tartományban koncentrációfüggő, 17%-73%. A teljes vérben lévő everolimusz-koncentráció kb. 20%-a a napi 10 mg everolimuszt kapó daganatos betegeknél a plazmában különül el. A plazmafehérje-kötődés mind az egészséges egyénknél, mind a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kb. 74%. Az előrehaladott szolid tumoros betegeknél a V_d 191 liter volt a látszólagos centrális kompartmentben és 517 liter volt a látszólagos perifériás kompartmentben.

Biotranszformáció

Az everolimusz egy CYP3A4- és PgP-szubsztrát. Szájon át történő adagolást követően az emberi vérben az everolimusz a fő keringő komponens. Az emberi vérben az everolimusz hat fontosabb metabolitját mutatták ki, köztük három monohidroxilált metabolitot, két hidrolízises felnyílt-gyűrűs metabolitot, valamint egy everolimusz foszfátidilkolin-konjugátumot. Ezeket a metabolitokat a toxicitási vizsgálatokhoz használt állatfajokban is kimutatták, és azt is igazolták, hogy magához az everolimuszhoz képest mintegy százszor kevésbé hatékonyak. Ebből következik, hogy az everolimuszt tartják a teljes farmakológiai aktivitás döntő részéért felelős vegyületnek.

Elimináció

Előrehaladott szolid tumoros betegeknél az everolimusz átlagos orális clearance-e (CL/F) napi 10 mg-os dózis adását követően 24,5 l/óra volt. Az everolimusz átlagos eliminációs felezési ideje kb. 30 óra.

Daganatos betegeknél specifikus excretiós vizsgálatokat nem végeztek. Azonban vannak transzplantált betegeknél végzett vizsgálatokból rendelkezésre álló adatok. Egyetlen adag izotóppal jelölt everolimusz és ciklosporin együttes alkalmazását követően a radioaktivitás 80%-a a székletből volt visszanyerhető, míg 5%-a a vizeletben választódott ki. Az anyavegyület nem volt kimutatható sem a vizeletben, sem a székletben.

Dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetika

Az everolimusz előrehaladott szolid tumoros betegeknek történő adását követően a dinamikus egyensúlyi állapotú $AUC_{0-\tau}$ az 5 és 10 mg közötti napi dózistartományban a dózissal arányos volt. A dinamikus egyensúlyi állapot 2 héten belül kialakult. A C_{max} 5 és 10 mg között a dózissal arányos. A t_{max} az adagolást követően 1-2 órával kialakul. Dinamikus egyensúlyi állapotban jelentős összefüggés volt az $AUC_{0-\tau}$ és az adagolás előtti minimális koncentráció között.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Az everolimusz biztonságosságát, tolerabilitását és farmakokinetikáját az Afinitor tabletta egyetlen *per os* adagjával végzett két vizsgálattal értékelték olyan 8, illetve 34 vizsgálati alanyánál, akiknek a normális májműködésű alanyokhoz képest beszűkült májfunkciójuk volt.

Az első vizsgálatban a 8, közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegnél az everolimusz AUC -értéke a 8, normális májfunkciójú betegéhez képest duplája volt.

A második vizsgálatban a 34, különböző mértékben károsodott májműködésű betegnél az egészséges alanyokhoz viszonyítva az expozíció (vagyis az AUC_{0-inf}) az enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél 1,6-szeresére, a közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél 3,3-szeresére, a súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél pedig 3,6-szeresére nőtt.

A májkárosodásban szenvedő betegeknél a többszöri adagolás farmakokinetikai jellemzőinek szimulációja alátámasztja a Child–Pugh stádiumuk alapján történő adagolási ajánlásokat.

A két vizsgálat eredményei alapján a májkárosodásban szenvedő betegek esetén a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Százhetven, előrehaladott szolid tumoros beteg populációs farmakokinetikai elemzése során nem észlelték, hogy a kreatinin-clearance (25-178 ml/perc) jelentős hatást gyakorolna az everolimusz oralis clearance-ére (CL/F). A transzplantációt követő vesekárosodás (kreatinin-clearance tartomány 11-107 ml/perc) a transzplantált betegeknél nem befolyásolta az everolimusz farmakokinetikáját.

Idősek

Egy daganatos betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatban nem mutatták ki, hogy az életkor (27-85 év) jelentős hatást gyakorolna az everolimusz oralis clearance-ére.

Etnikai hovatartozás

Az oralis clearance (CL/F) a hasonló májműködésű japán és a fehér bőrű daganatos betegeknél hasonló. Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a CL/F a fekete bőrű transzplantált betegeknél átlagosan 20%-kal magasabb.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az everolimusz preklinikai biztonságossági profilját egereken, patkányokon, törpemalacokon, majmokon és nyulakon értékelték. A legfőbb célszervek több fajnál is a hím és a nőstény reproduktív szervek (testicularis tubularis degeneratio, csökkent sperma-tartalom a mellékherékben és atrophia uteri), patkányoknál és egereknél a tüdők (az alveolaris macrophagok számának növekedése), a pancreas (majmokon az exocrin sejtek degranulációja és törpemalacoknál az exocrin sejtek vacuolizációja, és majmokon a szigetsejtek degenerációja), valamint kizárólag a patkányoknál a szemek voltak (a lencse elülső varratvonalának opálossá válása). Minor veseelváltozásokat észleltek patkányoknál (időskori lipofuszcín-lerakódás a tubularis epitheliumban, a hydronephrosis gyakoribbá válása) és egereknél (háttér laesiók kialakulása). Majmokon és törpemalacoknál nem észleltek vesetoxicitásra utaló jeleket.

Úgy tűnik, az everolimusz spontán módon súlyosbítja a kísérőbetegségeket (patkányoknál krónikus myocarditist, majmoknál plazma és szív coxsackie vírus fertőzéseket, törpemalacoknál a tápcsatorna coccidiasisát, egereknél és majmoknál a bőrlaesiókat). Ezeket az eltéréseket rendszerint a terápiás tartományon belüli vagy annál magasabb szisztémás expozíciós szintek mellett észlelték, kivéve a patkányokat, ahol a magas szöveti megoszlás miatt a terápiás expozíció alatt kialakultak.

Hím patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban a testicularis morfológiát 0,5 mg/ttkg és azt meghaladó dózisokban érintette, a spermiumok motilitását, a spermiumszámot és a plazma tesztoszteronszintet 5 mg/ttkg-os dózisban csökkentette, ami a hím fertilitás csökkenését eredményezi. Volt bizonyíték a reverzibilitásra.

Állatokon végzett reprodukciós vizsgálatokban a nőtény fertilitást nem befolyásolta. Azonban az everolimusz legalább 0,1 mg/ttkg-os, nőtény patkányoknak adott orális adagjai (a napi 10 mg-os adagot kapó betegeknél észlelt AUC_{0-24óra} körülbelül 4%-a) az implantáció előtti veszteség növekedését eredményezték.

Az everolimusz átjutott a placentán, és a foetusra toxikus volt. Patkányoknál az everolimusz a terápiás szint alatti szisztémás expozícióban embryo/foetotoxicitást idézett elő. Ez mortalitásban és csökkent foetalis tömegben nyilvánult meg. A csontvázeltérések és malformációk (sternum hasadék) incidenciája 0,3 és 0,9 mg/ttkg-nál növekedett. Nyulaknál az embryotoxicitás a késői resorptiók gyakoribbá válásában nyilvánult meg.

A releváns genotoxicitási végpontokra irányuló genotoxicitási vizsgálatok nem jeleztek klasztogén vagy mutagén aktivitásra utaló bizonyítékot. Az everolimusz legmagasabb dózisokig (ami egereknél a számított klinikai expozíció 3,9-szerese, patkányoknál annak 0,2-szerese volt) és legfeljebb 2 évig történő alkalmazása sem egereknél, sem patkányoknál nem jelzett semmilyen onkogén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

butil-hidroxitoluol
magnézium-sztearát
laktóz-monohidrát
hipromellóz
A típusú kroszpovidon
vízmentes laktóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/poliamid/alumínium/PVC buboréksomagolás, amely 10 tablettát tartalmaz.

Afinitor 2,5 mg tableta

A csomagolás 30 vagy 90 tablettát tartalmaz.

Afinitor 5 mg tableta

A csomagolás 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmaz.

Afinitor 10 mg tableta

A csomagolás 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Afinitor 2,5 mg tableta

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

Afinitor 5 mg tableta

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

Afinitor 10 mg tableta

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. augusztus 03.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. április 02.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 2,5 mg tabletta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta
90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Afinitor 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 2,5 mg tabletta
everolimusz

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 5 mg tabletta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Afinitor 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 5 mg tabletta
everolimusz

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 10 mg tabletta
everolimusz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg everolimuszt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 tabletta
30 tabletta
90 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Afinitor 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Afinitor 10 mg tableta
everolimusz

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Afinitor 2,5 mg tabletta

Afinitor 5 mg tabletta

Afinitor 10 mg tabletta

everolimusz

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Afinitor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Afinitor szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Afinitor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Afinitor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Afinitor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Afinitor egy daganatellenes gyógyszer, melynek hatóanyaga az everolimusz. Az everolimusz csökkenti a daganat vérellátását, és lassítja a daganatsejtek növekedését és terjedését.

Az Afinitor-t az alábbiak kezelésére alkalmazzák felnőtt betegeknél:

- hormonreceptor-pozitív, előrehaladott emlőrák olyan, a változó korban (menopauza) túl lévő nőknél, akiknél más kezelések (az úgynevezett „nem szteroid aromatáz inhibitorok”) a továbbiakban már nem képesek megfékezni a betegséget. Egy exemesztánnak nevezett, szteroid aromatáz inhibitorral adják együtt, amit daganatellenes hormonkezelésként alkalmaznak.
- a gyomorból, bélből, tüdőből vagy hasnyálmirigyből eredő, előrehaladott, neuroendokrin daganatoknak nevezett daganatok. Akkor adják, ha a daganat nem operálható, és nem termel túlzott mennyiségben specifikus hormonokat vagy más, azokkal rokon, természetes anyagokat.
- előrehaladott veserák (előrehaladott vesesejtes karcinóma), amikor más kezelések (az úgynevezett „VEGF-célzott kezelés”) nem segítettek megállítani a betegségét.

2. Tudnivalók az Afinitor szedése előtt

Az Afinitor-t csak a rákos daganatok kezelésében jártas orvos fogja felírni Önnek. Gondosan kövesse a kezelőorvosa minden utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól. Ha bármilyen kérdése van az Afinitor-ral vagy azzal kapcsolatban, hogy azt miért rendelték Önnek, akkor forduljon kezelőorvosához.

Ne szedje az Afinitor-t

- **ha allergiás** az everolimuszra, a vele rokon hatóanyagokra, mint például a sziirolimuszra vagy a temsziirolimuszra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha úgy gondolja, hogy lehet, hogy allergiás, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Afinitor szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha bármilyen májbetegsége van, vagy ha valaha bármilyen olyan betegsége volt, ami a máját érintette. Ebben az esetben lehet, hogy kezelőorvosának eltérő adagban kell felírnia az Afinitor-t.
- ha cukorbeteg (magas a vércukorszintje). Az Afinitor emelheti a vércukorszintet, és ronthatja a cukorbetegséget. Ez inzulinnal és/vagy szájon át szedett vércukorszint-csökkentőkkel végzett kezelést tehet szükségessé. Mondja el kezelőorvosának, ha erős szomjúságot vagy gyakoribb vizeletürítést tapasztal.
- ha az Afinitor szedése alatt oltást kell kapnia.
- ha magas a koleszterinszintje. Az Afinitor megemelheti a koleszterin és/vagy egyéb vérzsírok szintjét.
- ha nemrégiben komoly sebészeti beavatkozáson esett át vagy jelenleg is van sebészeti beavatkozást követően be nem gyógyult sebe. Az Afinitor növelheti a sebgyógyulási zavarok kialakulásának kockázatát.
- ha fertőzése van. Az Afinitor-kezelés elkezdése előtt szükség lehet a fertőzés kezelésére.
- ha korábban B-típusú fertőző májgyulladás (hepatitisz B), mert az az Afinitor-kezelés alatt újra fellángolhat (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- ha sugárkezelést kapott, vagy sugárkezelést terveznek Önnél.

Ezen kívül az Afinitor:

- gyengítheti az immunrendszerét. Ezért az Afinitor szedése alatt fennáll a veszély, hogy valamilyen fertőzést kaphat. Ha láza van, vagy bármely más, fertőzésre utaló jelet tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Egyes fertőzések súlyosak, akár halált okozóak is lehetnek.
- befolyásolhatja a veseműködését. Ezért orvosa folyamatos megfigyelés alatt fogja tartani az Ön veseműködését az Afinitor szedése alatt.
- nehézlégzést, köhögést és lázat is okozhat.
- szájüregi fekélyeket és -sebeket okozhat. Kezelőorvosa szüneteltetheti vagy felfüggesztheti az Afinitor-kezelést. Szüksége lehet szájvízzel, géllal vagy más készítménnyel való kezelésre. Egyes szájvizetek és gélek ronthatnak a fekély állapotán, ezért kezelőorvosával történt előzetes megbeszélés nélkül ne próbáljon ki egyetlen készítményt sem. Kezelőorvosa a korábbival azonos vagy alacsonyabb dózissal kezdheti újra az Afinitor-kezelést.
- sugárkezelés miatti szövődeményeket is előidézhet. Súlyos sugárzási reakciókat (például légszomjat, hányingert, hasmenést, bőrkütséket, valamint a száj, az íny és a torok fájdalmát), beleértve a halálos kimenetelűeket is, figyeltek meg egyes olyan betegeknél, akik sugárkezeléssel egyszerre alkalmaztak everolimuszt, illetve akik kevéssel a sugárkezelés után alkalmaztak everolimuszt. Emellett a korábbi sugárkezelés helyén kialakuló sugárreakciókról (amely a korábbi sugárkezelés helyén jelentkező bőrpírból vagy tüdőgyulladásból áll) is beszámoltak olyan betegeknél, akik korábban sugárkezelést kaptak. Szóljon kezelőorvosának, ha a közeljövőben sugárkezelésre van előjegyezve, illetve ha korábban sugárkezelést kapott.

Mondja el kezelőorvosának, ha ezeket a tüneteket észleli.

A kezelés ideje alatt rendszeresen fognak vérvizsgálatot végezni Önnél. Ezzel ellenőrzik a vérképét (a fehérvérsejt-, vörösvértest- és vérlemezkeszámát), hogy lássák, van-e az Afinitor-nak ezekre a sejtekre gyakorolt nemkívánatos hatása. A vérvizsgálatokkal a veseműködését (a kreatininszintet), a májműködését (a transzaminázok szintjét), a vércukorszintjét és a koleszterinszintjét is ellenőrizni fogják. Erre azért van szükség, mert az Afinitor ezekre is hatással lehet.

Gyermekek és serdülők

Az Afinitor nem alkalmazható gyermekeknél vagy serdülőknél (18 éves kor alatt).

Egyéb gyógyszerek és az Afinitor

Az Afinitor befolyásolhatja néhány más gyógyszer működését. Ha Ön az Afinitor-ral egyidőben más gyógyszereket is szed, lehet, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Afinitor vagy a többi gyógyszer adagját.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az alábbiak növelhetik az Afinitor mellett kialakuló mellékhatások kockázatát:

- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol vagy flukonazol és egyéb gombaellenes szerek, amelyeket a gombák okozta fertőzések kezelésére alkalmaznak.
- klaritromicin, telitromicin vagy eritromicin, a baktériumok okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok.
- ritonavir és más olyan gyógyszerek, amelyeket a HIV-fertőzés/az AIDS kezelésére alkalmaznak.
- verapamil, diltiazem, amit szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére szoktak alkalmazni.
- dronedaron, egy, az Ön szívritmusát szabályozó gyógyszer.
- ciklosporin, egy olyan gyógyszer, amely megakadályozza, hogy a szervezet kilökje az átültetett szervet.
- imatinib, amit a kóros sejtek növekedésének gátlására alkalmaznak.
- angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók (mint például a ramipril), melyeket a magasvérnyomás vagy más szívérrendszeri problémák kezelésére alkalmaznak.
- nefazodon, melyet depresszió kezelésére alkalmaznak.
- kannabidiol (többek között görcsrohamok kezelésére használják).

Az alábbiak csökkenthetik az Afinitor hatékonyságát:

- rifampicin, a tuberkulózis (TBC) kezelésére alkalmazzák.
- efavirenz vagy nevirapin, amit a HIV-fertőzés/az AIDS kezelésére alkalmaznak.
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), egy gyógynövény-készítmény, amit a depresszió és más betegségek kezelésére alkalmaznak.
- dexametazon, egy kortikoszteroid, amelyet különböző betegségek széles körében, például a gyulladás vagy az immunrendszeri betegségek kezelésére alkalmaznak.
- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál és egyéb epilepszia-ellenes szerek, amelyeket a görcsrohamok megelőzésére alkalmaznak.

Ezeket a gyógyszereket az Afinitor-kezelés ideje alatt kerülni kell. Ha ezek bármelyikét szedi, akkor kezelőorvosa egy másik gyógyszerre állíthatja át Önt vagy csökkentheti az Afinitor adagját.

Az Afinitor egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne fogyasszon grépfrútot és grépfrútlevet, amíg Afinitor-t szed, mert az megemelheti az Afinitor mennyiségét a vérben, akár káros szintig is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Az Afinitor káros lehet magzata számára, és terhesség alatt nem javasolt. Mondja el kezelőorvosának, ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szednie kell-e ezt a gyógyszert a terhesség alatt.

A fogamzóképes nőknek a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után még legfeljebb 8 hétig nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha mindezek az intézkedések ellenére úgy gondolja, hogy lehet, hogy teherbe esett, akkor az Afinitor további szedése **előtt** kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Szoptatás

Az Afinitor káros lehet szoptatott csecsemője számára. A kezelés ideje alatt, és az Afinitor utolsó adagja után 2 hétig nem szoptathat! Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szoptat.

A nők termékenysége

Néhány Afinitor-t kapó nőbetegnél a menstruációs periódus hiányát (amenorrea) észlelték.

Az Afinitor hatással lehet a női termékenységre. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeket szeretne.

A férfiak termékenysége

Az Afinitor befolyásolhatja a férfiak megtermékenyítő képességét. Beszéljen kezelőorvosával, ha gyermeket szeretne.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha nagyon fáradtnak érzi magát (a fáradtság nagyon gyakori mellékhatás), legyen nagyon óvatos, amikor gépjárművet vezet vagy gépeket üzemeltet.

Az Afinitor laktózt tartalmaz

Az Afinitor laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Afinitor-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja 10 mg, naponta egyszer bevéve. Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy hány Afinitor tablettát vegyen be.

Ha Önnek májbetegsége van, kezelőorvosa alacsonyabb Afinitor adaggal kezdheti a kezelést (napi 2,5, 5 vagy 7,5 mg).

Ha az Afinitor szedése alatt bizonyos mellékhatásokat észlel (lásd 4. pont), kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszer adagját vagy egy rövid időre, de akár véglegesen is leállíthatja a kezelést.

Az Afinitor-t naponta egyszer vegye be, minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben, következetesen mindig vagy éhgyomorra vagy étellel.

A tablettá(ka)t egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie. Ne rágja szét és ne törje össze a tablettákat.

Ha az előírtnál több Afinitor-t vett be

- Ha túl sok Afinitor-t vett be, vagy valaki más vette be véletlenül a tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Sürgős kezelésre lehet szükség.
- Vigye magával a gyógyszer dobozát és ezt a beteg tájékoztatót, így az orvos tudni fogja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni az Afinitor-t

Ha kihagyott egy adagot, akkor a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Afinitor szedését

Ne hagyja abba az Afinitor szedését, amíg kezelőorvosa azt nem mondta Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

HAGYJA ABBA az Afinitor szedését, és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az allergiás reakció bármelyik alábbi jelét tapasztalja:

- légzési vagy nyelési nehézség
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata
- a bőr erős viszketése, vörös kiütéssel, kiemelkedő dudorokkal

Az Afinitor súlyos mellékhatásai:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Höemelkedés, hidegrázás (fertőzés jelei)
- Láz, köhögés, légzési nehézség, sípoló légzés (a tüdő fertőzésének jelei, mely pneumonitisz néven is ismert)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Erős szomjúságérzet, gyakori vizelet, megnövekedett étvágy súlyvesztéssel, fáradékonyság (cukorbetegség tünetei)
- Vérzés, például a bélfalon
- A vizelet mennyiségének súlyos csökkenése (veseelégtelenség jele)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Láz, bőrkiütés, ízületi fájdalom és gyulladás, fáradékonyság, étvágytalanság, hányinger, sárgaság (a bőr sárgás elszíneződése), a has jobb felső részének fájdalma, világos széklet, sötét vizelet (a hepatitisz B kiújulásának jelei lehetnek)
- Légszomj, fekvő helyzetben tapasztalt nehézlégzés, a lábfej vagy a lábszár duzzanata (szívelégtelenség jelei)
- Az egyik láb, általában a lábikra duzzanata és/vagy fájdalma, az érintett terület vörös és forró (vérrög okozta érelzáródás (véna) jelei)
- Hirtelen fellépő légszomj, mellkasi fájdalom vagy vér felköhögése (tüdőembólia lehetséges jelei, ez egy olyan állapot, amikor egy vagy több tüdőartéria elzáródik)
- A vizelet mennyiségének súlyos csökkenése, a láb duzzanata, zavartság érzés, hátfájás (hirtelen veseelégtelenség jelei)
- Bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, légzési vagy nyelési nehézség, szédülés (súlyos allergiás, másnéven túlérzékenységi reakció jelei)

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Légszomj vagy gyors légzés (akut légzési disztressz szindróma jelei)

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, mert ez életveszélyes következményekkel járhat.

Az Afinitor további mellékhatásai közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Magas vércukorszint (hiperglikémia)
- Étvágytalanság
- Ízérvészavar (diszgúzia)
- Fejfájás
- Orrvérzés (episztaxisz)
- Köhögés
- Szájfekélyek

- Hányinger, hasmenés
- Bőrkütiés
- Viszketés (pruritusz)
- Gyengeség- vagy fáradtságérzés
- Fáradtság, légszomj, szédülés, sápadtság, az alacsony vörösvérsejtszám jelei (anémia)
- A kar, kéz, lábfej, boka vagy a test más részeinek duzzanata (ödéma jelei)
- Súlyvesztés
- Magas lipidszint (zsírszint) a vérben (hiperkoleszterinémia)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Spontán jelentkező vérzés vagy véraláfutás (a vérlemezkék alacsony szintjének jelei, trombocitopénia néven is ismert)
- Légszomj (diszpnoé)
- Szomjúság, kevés vizelet, sötét vizelet, száraz kipirult bőr, érzékenység (kiszáradás tünetei)
- Alvászavar (inszomnia)
- Fejfájás, szédülés (magasvérnyomás tünetei, hipertónia néven is ismert)
- A kar vagy a láb egy részének vagy egészének duzzanata (beleértve az ujjakat vagy a lábujjakat is), nehézségérzés, akadályoztatott mozgás, rossz közérzet (a limfödéma lehetséges tünetei)
- Fertőzés okozta láz, torokfájás, szájfekélyek (alacsony fehérvérsejt-szám jelei a vérben, leukopénia, limfopénia és/vagy neutropénia)
- Láz
- A száj-, gyomor-, bélnyálkahártya gyulladása
- Szájszárazság
- Gyomorégés (diszpepszia)
- Hányás
- Nyelési nehézség (diszfágia)
- Hasi fájdalom
- Akne
- Bőrkütiés és fájdalom a tenyéren vagy fájdalmas sebek a lábon (kéz-láb szindróma)
- A bőr kipirosodása (eritéma)
- Ízületi fájdalom
- Szájfájdalom
- Menstruációs zavarok, mint például a szabálytalan havivérzés
- Magas vérzsír-szint (hiperlipidémia, magas triglicerid-szint)
- Alacsony kálium-szint a vérben (hipokalémia)
- Alacsony foszfát-szint a vérben (hipofoszfatémia)
- Alacsony kalcium-szint a vérben (hipokalcémia)
- Száraz bőr, bőrhámlás, bőrelváltozás
- Körömrendellenességek, töredezett körömök
- Enyhe fokú hajhullás
- Kóros májfunkciós értékek (magas glutamát-piruvát-transzamináz-szint és glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint)
- Kóros vesefunkciós értékek (magas kreatinin-szint)
- A szemhéj duzzanata
- Fehérje a vizeletben

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Gyengeség, spontán vérzés vagy véraláfutás és gyakori fertőzések olyan tünetekkel, mint a láz, hidegrázás, torokfájás, vagy szájfekélyek (alacsony fehérvérsejt-szám jelei a vérben, pánцитopéniaként is ismert)
- Az ízérzés elvesztése (agúzia)
- Vér felköhögése (hemoptízis)
- Menstruációs zavarok, mint például a havivérzés kimaradása (amenorrea)
- Gyakori nappali vizelet

- Mellkasi fájdalom
- Kóros sebgyógyulás
- Hőhullám
- A szem viszketéssel és kivörösödéssel járó váladékkozása, rózsaszín vagy vörös szemek (konjunktivitisz)

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Fáradtság, légszomj, szédülés, sápadtság (alacsony vörösvérsejtszám jelei, lehet, hogy a tiszta vörösvértest aplázia néven ismert vérszegénységnek tulajdonítható)
- Az arc felduzzadása a szem körül, az ajkak felduzzadása, a száj belsejének és/vagy a toroknak a felduzzadása, légzési és nyelési nehézség (angioödémaként is ismert), allergiás reakció jele lehet

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A korábbi sugárkezelés helyén kialakuló reakció, például bőrpír vagy tüdőgyulladás (úgynevezett korábbi besugárzás okozta bőrreakció szindróma)
- Sugárkezelés mellékhatásának súlyosbodása

Ha ezen mellékhatások súlyossá válnak, értesítse kezelőorvosát és/vagy gyógyszerészét. A mellékhatások legtöbbje enyhe vagy közepesen súlyos, és általában a kezelés néhány napos leállítására elmúlik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Afinitor-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- A buboréksomagolást közvetlenül a tabletták bevétele előtt bontsa fel.
- Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Afinitor?

- A készítmény hatóanyaga az everolimusz.
 - Az Afinitor 2,5 mg tablettánként 2,5 mg everolimuszt tartalmaz.
 - Az Afinitor 5 mg tablettánként 5 mg everolimuszt tartalmaz.
 - Az Afinitor 10 mg tablettánként 10 mg everolimuszt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: butil-hidroxitoluol, magnézium-sztearát, laktóz-monohidrát, hipromellóz, A-típusú kroszpovidon és vízmentes laktóz.

Milyen az Afinitor külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Afinitor 2,5 mg tabletta fehér vagy kissé sárga, hosszúkás tabletta. Egyik oldalán „LCL”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Az Afinitor 5 mg tabletta fehér vagy kissé sárga, hosszúkás tabletta. Egyik oldalán „5”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Az Afinitor 10 mg tabletta fehér vagy kissé sárga, hosszúkás tabletta. Egyik oldalán „UHE”, a másik oldalán „NVR” bevéséssel.

Az Afinitor 2,5 mg 30 vagy 90 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

Az Afinitor 5 mg és 10 mg 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés és hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.