

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 2,5 mg tabletės
Afinitor 5 mg tabletės
Afinitor 10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Afinitor 2,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 74 mg laktozės.

Afinitor 5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 149 mg laktozės.

Afinitor 10 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg everolimuzo (*everolimusum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 297 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Afinitor 2,5 mg tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos tabletės apytiksliai 10,1 mm ilgio ir 4,1 mm pločio, nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „LCL“, kitoje „NVR“.

Afinitor 5 mg tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos tabletės apytiksliai 12,1 mm ilgio ir 4,9 mm pločio, nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „5“, kitoje „NVR“.

Afinitor 10 mg tabletės

Baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos tabletės apytiksliai 15,1 mm ilgio ir 6,0 mm pločio, nuožulniais kraštais, be vagelės, vienoje pusėje įspausta „UHE“, kitoje „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Išplitęs krūties vėžys, kai teigiamas hormono receptorių rodiklis

Afinitor kartu su eksemestanu taikomas gydyti moteris po menopauzės, kurioms nustatytas išplitęs krūties vėžys ir teigiamas hormono receptorių rodiklis bei neigiamas HER2/neu rodiklis, kai nėra simptomus sukeliančios ligos vidaus organuose, po to, kai pasireiškė ligos recidyvas ar progresavimas gydant nesteroidiniais aromatazės inhibitoriais.

Kasos neuroendokrininiai navikai

Afinitor taikomas gydyti suaugusiuosius, kuriems nustatyti nerezekuotini arba metastazavę, gerai arba vidutiniškai diferencijuoti kasos neuroendokrininiai navikai, kai liga progresuoja.

Virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiai navikai

Afinitor taikomas gydyti suaugusiuosius, kuriems nustatyti nerezekuotini arba metastazavę, gerai diferencijuoti (1-ojo laipsnio ar 2-ojo laipsnio) ne funkciniai virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiai navikai, kai liga progresuoja (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Inkstų ląstelių karcinoma

Afinitor taikomas gydyti progresavusia inkstų ląstelių karcinoma sergančius pacientus, kurių liga progresavo gydant arba po prieš KEAF nukreipto gydymo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydyti Afinitor turi pradėti ir vaistinio preparato poveikį turi stebėti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Dozavimas

Dėl skirtingų dozavimo režimų yra tiekiamos Afinitor 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg tabletės.

Rekomenduojama everolimuzo kartą per parą vartojama dozė yra 10 mg. Gydymą būtina tęsti tol, kol išlieka klinikinė nauda arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleidus dozę, pacientui papildomos dozės gerti negalima, kitą dozę reikia gerti įprastu laiku.

Dozės koregavimas dėl nepageidaujamų reakcijų

Sunkioms ir (arba) netoleruojamoms įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms kontroliuoti gali reikėti sumažinti dozę ir (arba) laikinai nutraukti gydymą Afinitor. Esant 1-ojo laipsnio nepageidaujamoms reakcijoms, paprastai dozės koreguoti nereikia. Jei reikia mažinti dozę, rekomenduojama per parą vartoti 5 mg dozę ir ji turi būti ne mažesnė kaip 5 mg per parą.

1 lentelėje apibendrintos dozės koregavimo rekomendacijos santrauka esant specifinėms nepageidaujamoms reakcijoms (taip pat žr. 4.4 skyrių).

1 lentelė Afinitor dozės koregavimo rekomendacijos

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas¹	Afinitor dozės koregavimas
Neinfekcinis pneumonitas	2-ojo laipsnio	Apsvarstyti dėl laikino gydymo nutraukimo, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo laipsnio. Vėl pradėti gydyti 5 mg per parą. Visam laikui nutraukti gydymą, jei simptomai neišnyksta per 4 savaites.
	3-iojo laipsnio	Nutraukti gydymą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Apsvarstyti dėl gydymo atnaujinimo, skiriant 5 mg dozę per parą. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio toksiškumas, apsvarstyti dėl nutraukimo.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą.
Stomatitas	2-ojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti gydyti tokia pat doze. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo sunkumo laipsnio stomatitas, laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti gydyti 5 mg per parą.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti gydymą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą.
Kitoks nehematologinis toksinis poveikis (išskyrus metabolizmo sutrikimus)	2-ojo laipsnio	Jeigu toksinis poveikis toleruojamas, dozės koreguoti nereikia. Jeigu toksinis poveikis tampa netoleruojamu, laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti gydymą tokia pačia doze. Jeigu pakartotinai pasireiškia 2-ojo sunkumo laipsnio toksinis poveikis, laikinais nutraukti gydymą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio. Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą. Jei pasikartoja 3-iojo laipsnio toksiškumas, apsvarstyti dėl nutraukimo.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą.
Metabolizmo sutrikimai (pvz., hiperglikemija, dislipidemija)	2-ojo laipsnio	Dozės koreguoti nereikia.
	3-iojo laipsnio	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą.
Trombocitopenija	2-ojo laipsnio ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio ($\geq 75 \times 10^9/l$). Vėl pradėti gydymą tokia pačia doze.
	3-iojo ir 4-ojo laipsnio ($< 50 \times 10^9/l$)	Laikinais nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki $\leq$ 1-ojo sunkumo laipsnio ($\geq 75 \times 10^9/l$). Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą.

Neutropenija	2-ojo laipsnio ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Dozės koreguoti nereikia.
	3-iojo laipsnio ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤ 2 -ojo sunkumo laipsnio ($\geq 1 \times 10^9/l$). Vėl pradėti gydymą tokia pačia doze.
	4-ojo laipsnio ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤ 2 -ojo sunkumo laipsnio ($\geq 1 \times 10^9/l$). Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą.
Neutropenija su karščiavimu	3-iojo laipsnio	Laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, kol simptomai palengvės iki ≤ 2 -ojo sunkumo laipsnio ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) ir be karščiavimo. Vėl pradėti gydymą 5 mg per parą.
	4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą.
¹ Nepageidaujamų reakcijų sunkumo klasifikacija pagal Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendros terminologijos kriterijus v3.0.		

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥ 65 metai)

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

- Nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child-Pugh) – rekomenduojama paros dozė 7,5 mg.
- Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh) – rekomenduojama paros dozė 5 mg.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh) – Afinitor yra rekomenduojamas tik jeigu laukiama nauda viršija galimą riziką. Tokiu atveju neturi būti viršyta 2,5 mg paros dozė.

Pacientams, kuriems gydymo metu pasikeičia kepenų funkcijos sutrikimo (Child-Pugh) klasė, rekomenduojama peržiūrėti dozę (taip pat žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Afinitor saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Afinitor būtina gerti kartą per parą kasdien tuo pačiu metu, valgant arba nevalgant (žr. 5.2 skyrių). Afinitor tabletes būtina nuryti visą, užgeriant stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti arba smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai, kitiems rapamicino dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Neinfekcinis pneumonitas

Rapamicino darinių, įskaitant everolimuzą, klasei būdingas poveikis yra neinfekcinis pneumonitas. Gauta dažnų pranešimų apie neinfekcinio pneumonito atvejus (įskaitant intersticinę plaučių ligą) Afinitor vartojusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie atvejai būdavo sunkūs, o retais atvejais ligoniai mirdavo. Apie neinfekcinio pneumonito diagnozę reikėtų pagalvoti tuo atveju, jei atsiranda

nespecifinių kvėpavimo sistemos sutrikimų požymių ir simptomų, pvz., hipoksija, skystis pleuros ertmėje, kosulys ar dispnėja, bei tuo atveju, jei tinkamais tyrimais paneigta infekcinės, vėžinės ar ne vaistinio preparato sukeltos ligos diagnozė. Diferencijuojant neinfekcinio pneumonito diagnozę reikia atmesti oportunistinių infekcijų, pavyzdžiui, *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) sukeltos pneumonijos (PJP/PCP), galimybę (žr. toliau skyrelį „Infekcijos“). Ligoniams būtina patarti nedelsiant pranešti apie bet kokius naujus ar pasunkėjusius su kvėpavimu susijusius simptomus.

Jei pacientui atsirado radiologinių pokyčių, rodančių, kad yra neinfekcinis pneumonitas, tačiau simptomų yra nedaug arba jų nėra, gydymą Afinitor galima tęsti nekeičiant dozės. Jei simptomai yra vidutinio sunkumo (2-ojo laipsnio) ar sunkūs (3-iojo laipsnio) gali reikėti vartoti kortikosteroidų, kol išnyks klinikiniai simptomai.

Pacientams, kuriems pasireiškus neinfekciniam pneumonitui prireikia skirti kortikosteroidų, reikėtų apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo PJP/PCP poreikį.

Infekcija

Everolimuzas turi imuninę sistemą slopinančių savybių ir gali didinti paciento jautrumą bakterinėms, grybelinėms, virusinėms ir protozojinėms infekcijoms, taip pat oportunistiniams patogenams (žr. 4.8 skyrių). Afinitor vartojantiems pacientams buvo lokalių ir sisteminę infekcinę ligos, įskaitant pneumoniją, kitokios bakterinės infekcinės ligos, invazinės grybelinės infekcinės ligos, pvz., aspergiliozės, kandidamikozės ar PJP/PCP ir virusinės infekcijos, taip pat atsinaujinusių hepatito B viruso atvejų. Kai kurios iš šių infekcinių ligų buvo sunkios (pvz., pasireiškė sepsis, kvėpavimo ar kepenų funkcijos nepakankamumas), kai kurie pacientai mirė.

Gydytojai ir ligoniai privalo žinoti, kad vartojant Afinitor infekcijos rizika padidėja. Jeigu jau yra infekcija, liga turi būti tinkamai gydoma ir turi būti visiškai išgydyta prieš Afinitor vartojimą. Kol vartojama Afinitor, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda infekcinės ligos simptomų bei požymių; jei infekcija pasireiškia, gydytojas turi nedelsdamas skirti tinkamą gydymą ir nuspręsti nutraukti ar sustabdyti tolesnį Afinitor vartojimą.

Jei diagnozuojama invazinė sisteminė grybelių infekcija, Afinitor vartojimą būtina nedelsiant ir visam laikui nutraukti bei skirti tinkamą priešgrybelinį gydymą.

Everolimuzo vartojusiems pacientams nustatyta PJP/PCP pasireiškimo atvejų, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį. PJP ar PCP atvejai gali būti susiję su kartu vartojamais kortikosteroidais ar kitais imunitetą slopinančiais vaistinėmis preparatais. Jeigu pacientams prireikia kartu skirti kortikosteroidų ar kitų imunitetą slopinančių vaistinių preparatų, reikėtų apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo PJP ar PCP poreikį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Everolimuzo vartojantiems pacientams pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, kurios pasireiškė toliau išvardytais (ir ne tik šiais) simptomais: anafilaksija, dusuliu, karščio pylimu, krūtinės skausmu ar angioneurozine edema (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimu su kvėpavimo sutrikimu ar be jo) (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojami angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius (pvz. ramiprilį), gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimas su kvėpavimo sutrikimu ar be jo) (žr. 4.5 skyrių).

Stomatitas

Stomatitas, įskaitant burnos išopėjimus ir burnos mukozitą, yra dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Afinitor (žr. 4.8 skyrių). Stomatitas dažniausiai

atsiranda per pirmąsias 8 gydymo savaites. Vienos grupės tyrimas parodė, kad po menopauzės krūties vėžiu sergančių pacientų, gydytų Afinitor skiriant kartu su eksemestanu, nealkoholinio kortikosteroidinio geriamojo tirpalo, vartojimas, kaip burnos skalavimo priemonė, per pirmąsias 8 gydymo savaites, gali sumažinti stomatito dažnį ir sunkumą (žr. 5.1 skyrių). Todėl stomatito gydymas gali apimti profilaktinį ir (arba) terapinį lokalių gydymą, pavyzdžiui, nealkoholinio kortikosteroidinio geriamojo tirpalo vartojimą, kaip burnos skalavimo priemonę. Tačiau vengti vartoti vaistinių preparatų, kuriuose yra alkoholio, vandenilio peroksido, jodo ir čiobrelės darininių, kadangi jie gali pasunkinti būklę. Rekomenduojama stebėti ir gydyti grybelinę infekciją, ypač pacientams, kurie gydomi steroidiniais vaistiniais preparatais. Priešgrybelinių vaistinių preparatų skirti galima tik tuo atveju, jei diagnozuota grybelių infekcija (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų nepakankamumo atvejai

Pacientams, gydytiems Afinitor, nustatyta inkstų nepakankamumo atvejų (įskaitant ūminius inkstų nepakankamumo atvejus), iš kurių keletas baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Inkstų funkcija turi būti tikrinama ypač tiems pacientams, kuriems yra papildomų rizikos veiksnių, įtakojančių tolesnį inkstų funkcijos blogėjimą.

Laboratoriniai tyrimai ir monitoringas

Inkstų funkcija

Pastebėta kreatinino koncentracijos serume padidėjimo (dažniausiai nedidelio) ir proteinurijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymo Afinitor pradžią bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti inkstų funkciją, įskaitant šlapalo, baltymo kiekį šlapime ar kreatinino koncentraciją serume.

Glikozės koncentracija kraujyje

Pastebėta hiperglikemijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą Afinitor bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti glikozės koncentraciją serume nevalgius. Šį rodiklį rekomenduojama tirti dažniau tais atvejais, kai Afinitor skiriama kartu su kitais hiperglikemiją galinčiais sukelti vaistiniais preparatais. Jeigu įmanoma, prieš Afinitor vartojimą būtina pasiekti, kad glikemijos kontrolė būtų optimali.

Lipidų koncentracija kraujyje

Pastebėta dislipidemijos (įskaitant hipercholesterolemijos ir hipertrigliceridemijos) atvejų. Prieš gydymą Afinitor bei periodiškai jo metu rekomenduojama tirti cholesterolio ir trigliceridų koncentracijas kraujyje; o nustačius pakitimą, taip pat rekomenduojama skirti tinkamą gydymą vaistiniais preparatais.

Kraujo parametrai

Pastebėta hemoglobino, limfocitų, neutrofilų bei trombocitų kiekio sumažėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš gydymą Afinitor bei periodiškai jo metu rekomenduojama atlikti kraujo tyrimus (nustatyti visų ląstelių kiekį).

Funkciniai karcinoidiniai navikai

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio tyrimo, kuriame dalyvavo funkciniais karcinoidiniais navikais sirgę pacientai, metu buvo lygintas kartu su oktreotido depa sudarančiomis farmacinėmis formomis skiriamas Afinitor poveikis su placebo ir oktreotido depa sudarančių farmacinių formų poveikiu. Šio tyrimo metu pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis (išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė) nebuvo pasiekta, o tarpinės bendrojo išgyvenamumo analizės duomenimis nustatytas absoliučiais skaičiais geresnis placebo ir oktreotido depa sudarančių farmacinių formų poveikis. Todėl Afinitor saugumas ir veiksmingumas funkciniais karcinoidiniais navikais sergantiems pacientams nebuvo nustatytas.

Virškinimo trakto ar plaučių kilmės neuroendokrininių navikų prognostiniai veiksniai

Pacientams, sergantiems nefunkciniais virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiais navikais ir kurių pradiniai prognostiniai veiksniai yra geri, pavyzdžiui, pirminis navikas, atsiradęs klubinėje žarnoje ir yra normalūs chromogranino A kiekiai ar nėra kaulų pakenkimo, individualus naudos ir rizikos vertinimas turi būti atliktas prieš gydymo Afinitor pradžią. Gautas nedidelis kiekis pranešimų apie išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival-PFS*) naudą pacientų, kuriems pirminis navikas atsiradęs klubinėje žarnoje, pogrupyje (žr. 5.1 skyrių).

Sąveika

Afinitor nerekomenduojama vartoti kartu su CYP3A4 ir (arba) daugelio vaistinių preparatų išmetimo pompas P-glikoproteino (PgP) inhibitoriais ir induktoriais. Jeigu vidutinio stiprumo CYP3A4 ir/arba PgP inhibitoriaus arba induktoriaus skyrimo kartu išvengti negalima, reikėtų atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę. Reiktų pagalvoti apie galimybę sumažinti Afinitor dozę, atsižvelgiant į tikėtiną AUC (žr. 4.5 skyrių).

Dėl kartu vartojamo stipraus CYP3A4/PgP inhibitoriaus labai padidėja everolimuzo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.5 skyrių). Šiuo metu turimų duomenų nepakanka dozavimo rekomendacijoms pateikti, todėl Afinitor ir stiprių inhibitorių kartu vartoti nerekomenduojama.

Dėl galimo vaistinių preparatų sąveikos pasireiškimo reikėtų laikytis atsargumo priemonių tais atvejais, kai Afinitor vartojama kartu su per burną skiriamais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas. Kai Afinitor vartojama kartu su per burną skiriamais CYP3A4 substratais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., pimozidu, terfenadinu, astemizolu, cisapridu, chinidinu ar skalsių alkaloidų dariniais), reikia stebėti pacientų būklę dėl galimo per burną skiriamų CYP3A4 substratų charakteristikų santraukoje aprašyto nepageidaujamo poveikio pasireiškimo (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ekspozicija į everolimuzą padidėjo pacientams sergantiems nesunkių kepenų funkcijos sutrikimu (A klasės pagal Child-Pugh), vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal Child-Pugh) ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal Child-Pugh) (žr. 5.2 skyrių).

Afinitor rekomenduojama vartoti tik sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal Child-Pugh) sergantiems pacientams, jeigu laukiama nauda viršija galimą riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Šiuo metu nėra duomenų apie klinikinį saugumą ir veiksmingumą, kuriais galima remtis dėl dozės koregavimo rekomendacijų, kad būtų suvaldytos nepageidaujamos reakcijos pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Vakcinavimas

Gydymo Afinitor metu skiepyti gyva vakcina nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Žaizdų gijimo sutrikimai

Rapamicino darinių, įskaitant everolimuzą, klasės būdingas poveikis yra žaizdų gijimo sutrikimai, todėl prieš ir po chirurginės intervencijos Afinitor reikia vartoti atsargiai.

Spindulinės terapijos komplikacijos

Gauta pranešimų apie pavojingas ir sunkias spindulines reakcijas (kaip radiacinį ezofagitą, radiacinį pneumonitą ir odos radiacijos sužalojimus), įskaitant mirtinus atvejus, kai everolimuzo buvo vartojama radioterapijos metu arba netrukus po jos. Todėl, dėl radioterapinio toksiškumo sustiprėjimo pacientams, vartojantiems everolimuzo, kuris yra glaudžiai susijęs su radioterapija, pastarojo reikia vartoti atsargiai.

Be to, gauta pranešimų apie radiacijos sugrįžimo sindromo (*angl. radiation recall syndrome*, RRS) atvejus everolimuzo vartojusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikoma radioterapija. RRS atveju reikia apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti ar laikinai sustabdyti everolimuzo vartojimą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Everolimuzas yra CYP3A4 substratas bei PgP substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius. Vadinas, everolimuzo absorbciją ir atitinkamai eliminaciją gali veikti vaistiniai preparatai, veikiantys CYP3A4 ir (arba) PgP. *In vitro* everolimuzas yra konkurencinis CYP3A4 ir mišrus CYP2D6 inhibitorius.

Žinoma ir teoriškai numanoma everolimuzo sąveika su tam tikrais CYP3A4 ir PgP inhibitoriais bei induktoriais nurodyta toliau pateiktoje 2 lentelėje.

CYP3A4 ir PgP inhibitoriai, didinantys everolimuzo koncentraciją

Medžiagos, kurios yra CYP3A4 ar PgP inhibitoriai, gali slopinti everolimuzo metabolizmą arba jo srautą iš žarnų ląstelių ir tokiu būdu padidinti everolimuzo koncentraciją kraujyje.

CYP3A4 ir PgP induktoriai, mažinantys everolimuzo koncentraciją

Medžiagos, kurios yra CYP3A4 ar PgP induktoriai, gali skatinti everolimuzo metabolizmą arba jo srautą iš žarnų ląstelių ir tokiu būdu mažinti everolimuzo koncentraciją kraujyje.

2 lentelė Kitų veikliųjų medžiagų poveikis everolimuzo veikimui

Kartu vartojama veiklioji medžiaga	Vaistinių preparatų sąveika – everolimuzo AUC/C _{max} pokytis Matematinis vidutinis santykis (stebėtas intervalas)	Rekomendacijos dėl šių vaistinių preparatų skyrimo kartu
Stiprūs CYP3A4/PgP inhibitoriai		
Ketokonazolas	AUC ↑15,3 karto (intervalas 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 karto (intervalas 2,6-7,0)	Afinitor ir stiprių inhibitorių skirti kartu nerekomenduojama.
Itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Manoma, kad everolimuzo koncentracija reikšmingai padidėtų.	
Telitromicinas, klaritromicinas		
Nefazodonas		
Ritonaviras, atazanaviras, sakvinaviras, darunaviras, indinaviras, nelfinaviras		

Vidutinio stiprumo CYP3A4/PgP inhibitoriai		
Eritromicinas	AUC ↑4,4 karto (intervalas 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 karto (intervalas 0,9-3,5)	Jeigu negalima išvengti skirimo kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais arba PgP inhibitoriais, tai reikia daryti atsargiai. Jeigu pacientui Afinitor reikia skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 ar PgP inhibitoriumi, reikia pagalvoti apie galimybę dozę sumažinti iki 5 mg arba 2,5 mg per parą. Tačiau klinikinių duomenų, kad tokiu būdu būtų koreguojama dozė, nėra. Dėl esamų skirtumų tarp tiriamųjų rekomenduojamas dozės koregavimas gali nebūti optimalus visiems, todėl rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia šalutinis poveikis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Jeigu vidutinio stiprumo inhibitorius yra nutraukiamas, tai prieš Afinitor dozės padidinimą iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvaistomas pasišalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 2 – 3 dienas (dažniausiai naudojamų vidutinio stiprumo inhibitorių vidutinis eliminacijos laikotarpis).
Imatinibas	AUC ↑ 3,7 karto C _{max} ↑ 2,2 karto	
Verapamilis	AUC ↑3,5 karto (intervalas 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 karto (intervalas 1,3-3,8)	
Geriamasis ciklosporinas	AUC ↑2,7 karto (intervalas 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 karto (intervalas 1,3-2,6)	
Kanabidiolis (P-gp inhibitorius)	AUC ↑2,5 karto C _{max} ↑2,5 karto	
Flukonazolas	Sąveikos tyrimų neatlikta.	
Diltiazemas	Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	
Dronedaronas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	Šio derinio reikėtų vengti.
Amprenaviras, fosamprenaviras	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija.	
Greipfrutų sultys arba kitos maisto medžiagos, keičiančios CYP3A4/PgP aktyvumą	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina padidėjusi ekspozicija (poveikis svyruoja plačiose ribose).	
Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A4/PgP induktoriai		
Rifampicinas	AUC ↓63 % (intervalas 0–80 %) C _{max} ↓58 % (intervalas 10–70 %)	Afinitor reikėtų vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais. Remiantis farmakokinetikos tyrimų duomenimis nustatyta, kad tuomet, kai pacientui Afinitor reikia skirti kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi, vaistinio preparato paros dozę galima didinti nuo 10 mg iki 20 mg (dozę reikia didinti po 5 mg arba mažiau 4-ąją ir 8-ąją parą, skaičiuojant nuo induktoriaus vartojimo pradžios). Manoma, kad skiriant tokią Afinitor dozę, vaistinio preparato AUC rodiklis bus maždaug lygus šiam rodikliui, kai vaistinio preparato skiriama be induktoriaus. Tačiau klinikinių duomenų, kai stiprių CYP3A4 induktorių vartojantiems pacientams tokiu būdu būtų koreguojama Afinitor
Deksametazonas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	
Karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	
Efavirenzas, nevirapinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina sumažėjusi ekspozicija.	

		dozė, nėra. Jeigu induktoriaus vartojimas nutraukiamas, Afinitor dozė sumažinama iki tokios dozės, kuri buvo skiriama prieš vartojimo kartu pradžią, apsvaustomas pasiūalinimo laikotarpis, kuris trunka bent 3-5 dienas (pagrįstas laikotarpis, kol reikšmingai sumažėja fermentų aktyvumas).
Jonažolių (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai	Sąveikos tyrimų neatlikta. Tikėtina stipriai sumažėjusi ekspozicija.	Gydymo everolimuzu metu vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti negalima.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentraciją plazmoje gali keisti vartojamas everolimuzas

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, mažai tikėtina, kad po kartotinių 10 mg geriamojo everolimuzo paros dozių vartojimo susidariusi sisteminė vaistinio preparato koncentracija slopintų PgP, CYP3A4 ir CYP2D6 aktyvumą. Tačiau negalima atmesti, kad CYP3A4 ir PgP aktyvumas bus slopinamas žarnų ląstelėse. Su sveikais savanoriais atlikto vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis nustatyta, kad everolimuzo skiriant kartu su per burną vartojamo midazolamo doze (jautriu CYP3A substrato bandiniu), 25 % padidėjo midazolamo C_{max} rodiklis ir 30 % padidėjo midazolamo $AUC_{(0-inf)}$ rodiklis. Tikėtina, kad šį poveikį lėmė tai, kad everolimuzas slopino žarnų ląstelių CYP3A4 aktyvumą. Taigi, everolimuzas gali keisti kartu per burną vartojamų CYP3A4 substratų biologinį prieinamumą. Tačiau kliniškai reikšmingo poveikio sisteminiu būdu vartojamų CYP3A4 substratų ekspozicijai nesitikima (žr. 4.4 skyrių).

Everolimuzo skiriant kartu su oktreotido depų sudarančiomis farmacinėmis formomis, padidėjo oktreotido C_{min} rodiklis, o geometrinis vidurkių santykis (everolimuzas/ placebo) buvo 1,47. Kliniškai reikšmingo poveikio everolimuzo veiksmingumui progresavusiais neuroendokrininiais navikais sergantiems pacientams nustatyti negalima.

Everolimuzo skiriant kartu su eksemestanu, pastarojo C_{min} ir C_{2h} rodikliai padidėjo, atitinkamai, 45 % ir 64 %. Tačiau nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (po 4 savaičių), atitinkamos estradiolio koncentracijos abiejų grupių pacientams nesiskyrė. Su eksemestano vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimo pacientams, kurioms nustatytas išplitęs krūties vėžys ir teigiamas hormono receptorių rodiklis bei kurioms buvo skiriamas šių vaistinių preparatų derinys, nepastebėta. Mažai tikėtina, kad padidėjusi eksemestano koncentracija įtakotų veiksmingumą ar saugumą.

Kartu vartojami angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorius (pvz. ramiprilį), gali padidėti angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinacija

Gydymo Afinitor metu imuniteto atsakas į vakcinavimą gali pakisti, todėl vakcinos gali būti mažiau veiksmingos. Gydant Afinitor gyvų vakcinų (pvz., intranazalinių gripo, tymų, kiaulytės, raudonukės, geriamųjų poliomielito, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), geltonosios karštinės, vėjaraupių ir TY21a vidurių šiltinės) vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Radiacinis gydymas

Gauta pranešimų apie toksinio radioterapijos poveikio sustiprėjimo atvejus pacientams, vartojantiems everolimuzo (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys/Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą (pvz., geriamuosius, švirkščiamuosius arba implantuojamuosius neestrogenų hormoninius kontraceptinius vaistinius preparatus gimstamumui kontroliuoti, progesterono turinčius kontraceptinius vaistinius preparatus, histerektomiją, kiaušintakių perrišimą, visišką abstinenciją, barjerinius metodus, gimdos spiralę (GS) ir/arba moters ar vyro sterilizavimo metodą) gydymosi everolimuzu metu ir dar iki 8 savaičių nuo jo vartojimo pabaigos. Vyriškosios lyties pacientams neturėtų būti draudžiama mėginti pradėti kūdikį.

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie everolimuzo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant toksinį poveikį embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Everolimuzo nėščioms moterims bei vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingo kontracepcijos metodo, vartoti nerekomenduojama.

Žindymas

Ar everolimuzo išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Vis dėlto everolimuzas ir (arba) jo metabolitai gerai patenka į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių), todėl everolimuzo vartojančioms moterims maitinti krūtimi negalima gydymo laikotarpiu ir 2 savaites po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Ar everolimuzas gali sukelti pacientų vyrų ir moterų nevaisingumą, nėra žinoma, tačiau pacientėms moterims buvo pastebėta amenorėja (antrinė amenorėja ir kiti menstruacinio ciklo sutrikimai) ir susijusio liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) pusiausvyros sutrikimas. Ikiklinikinių tyrimų metu gauta duomenų, kad gydymo everolimuzu metu gali pablogėti vyrų ir moterų vaisingumas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Afinitor gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Pacientus būtina perspėti, kad atsargiai vairuotų ir valdytų mechanizmus, jeigu gydymo Afinitor metu pasireikštų nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo savybių duomenys yra pagrįsti apibendrintais vienuolikos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 2 879 Afinitor vartoję pacientai, rezultatais; tai buvo penki atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami, III fazės tyrimai ir šeši atviri I ir II fazės tyrimai, susiję su registruotomis vaistinio preparato indikacijomis.

Remiantis apibendrintais saugumo savybių duomenimis, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis $\geq 1/10$) buvo tokios (nurodoma mažėjančio dažnio tvarka): stomatitas, išbėrimas, nuovargis, viduriavimas, infekcijos, pykinimas, sumažėjęs apetitas, anemija, sutrikęs skonio pojūtis, pneumonitas, periferinė edema, hiperglikemija, astenija, niežulys, sumažėjęs kūno svoris, hipercholesterolemija, kraujavimas iš nosies, kosulys ir galvos skausmas.

Dažniausios 3–4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos (kurių pasireiškimo dažnis buvo nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/100$) buvo stomatitas, anemija, hiperglikemija, infekcijos, nuovargis, viduriavimas,

pneumonitas, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dusulys, proteinurija, limfopenija, hemoragija, hipofosfatemija, išbėrimas, hipertenzija, pneumonija, alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas, asparataminotransferazės aktyvumo (AST) padidėjimas ir cukrinis diabetas. Sunkumo laipsniai nustatyti pagal CTCAE, versija 3.0 ir 4.03, klasifikaciją.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos lentelėje

3 lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų, nustatytų atlikus apibendrintą saugumo savybių duomenų analizę, pasireiškimo dažnio kategorija. Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases bei dažnumą. Sutrikimų dažnumo apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas $< 1/10\,000$; dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė Negeidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	infekcija ^{a,*}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	anemija
Dažnas	trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
Nedažnas	pancitopenija
Retas	tikroji raudonųjų kraujo ląstelių aplazija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnas	padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hiperglikemija, hipercholesterolemija
Dažnas	hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, cukrinis diabetas, hiperlipidemija, hipokalemija, dehidracija, hipokalcemija
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	nemiga
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	pakitęs skonio pojūtis, galvos skausmas
Nedažnas	skonio pojūčio netekimas
Akių sutrikimai	
Dažnas	akių vokų edema
Nedažnas	konjunktyvitas
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	stazinis širdies nepakankamumas
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	kraujavimas ^b , hipertenzija, limfedema ^g
Nedažnas	karščio pylimas, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	pneumonitas ^c , epistaksė, kosulys
Dažnas	dusulys
Nedažnas	kraujo atkosėjimas, plaučių embolija
Retas	ūminis respiracinio distreso sindromas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	stomatitas ^d , viduriavimas, pykinimas
Dažnas	vėmimas, burnos sausmė, pilvo skausmas, gleivinės uždegimas, burnos ertmės skausmas, dispepsija, disfagija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	asparataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	išbėrimas, niežulys
Dažnas	odos sausmė, nagų pažeidimai, nedidelis plikimas, spuogai (aknė), eritema, nagų skilinėjimas, plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas, odos eksfoliacija, odos pažeidimas
Retas	angioneurozinė edema*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	sąnarių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	proteinurija*, kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje, inkstų nepakankamumas*
Nedažnas	padažnėjęs šlapinimasis dieną, ūminis inkstų nepakankamumas*
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai	
Dažnas	nereguliarios mėnesinės ^c
Nedažnas	amenorėja ^{c*}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, astenija, periferinė edema
Dažnas	Karščiavimas
Nedažnas	nekardialinės kilmės krūtinės skausmas, sutrikęs žaizdų gijimas
Tyrimai	
Labai dažnas	svorio sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos	
Dažnis nežinomas ^f	Radiacijos sugrįžimo sindromas (<i>angl. radiation recall syndrome</i> , RRS), sustiprėjusi spindulinė reakcija
* Taip pat žr. poskyrį „Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“. ^a Įtrauktos visos „Infekcijų ir infestacijų“ organų sistemų klasei priskiriamos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant (dažną) pneumoniją, šlapimo takų infekciją; (nedažną) bronchitą, <i>herpes zoster</i> infekciją, sepsį, abscesą ir pavienius oportunistinių infekcijų atvejus [pvz., aspergiliozė, kandidamikozė, PJP/PCP ir hepatitas B (taip pat žr. 4.4 skyrių)] ir (retą) virusinį miokarditą. ^b Įskaitant skirtingus kraujavimo atvejus iš skirtingų vietų, neįvardijant konkrečiai. ^c Įskaitant (labai dažną) pneumonitą, (dažną) intersticinę plaučių ligą, plaučių infiltraciją ir (retą) kraujavimą iš plaučių alveolių, toksinį poveikį plaučiams bei alveolitą. ^d Įskaitant (labai dažną) stomatitą, (dažną) aftinį stomatitą, burnos bei liežuvio išopėjimą ir (nedažną) liežuvio skausmą, glositą. ^e Dažnis įvertintas apibendrinus moterų grupės nuo 10 iki 55 metų amžiaus tyrimų duomenis. ^f Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinių preparatų pateikus į rinką. ^g Nepageidaujama reakcija nustatyta remiantis pranešimais, gautais po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Dažnis nustatytas apibendrinus onkologinių klinikinių tyrimų saugumo savybių duomenis.	

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką buvo gauta spontaninių pranešimų apie sunkius, taip pat mirtinus atsinaujinusio hepatito B atvejus, susijusius su everolimuzo vartojimu. Slopinant imunitetą infekcijos atsinaujinimas yra laukiamas reiškinys.

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie inkstų nepakankamumo atvejus, vartojant everolimuzą (įskaitant ūmius atvejus) ir proteinuriją. Rekomenduojama tikrintis inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie amenorėjos (antrinės amenorėjos ir kitų menstruacinio ciklo sutrikimų) atvejus, vartojant everolimuzo.

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką gavus spontaninių pranešimų nustatyta, kad everolimuzo vartojimas buvo susijęs su PJP/PCP pasireiškimu atvejais, kai kurie iš jų lėmė pacientų mirtį (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie pasireiškusius angioneurozinės edemos atvejus vartojant kartu su AKF inhibitoriais arba be jų (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Apibendrinus saugumo savybių duomenis nustatyta, kad 37 % Afinitor vartojusių pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus. Pacientų, kuriems dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, skaičius buvo didesnis 65 metų ir vyresnių asmenų tarpe (20 %, palyginus su 13 %). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą, buvo pneumonitas (įskaitant insterstinę plaučių ligą), stomatitas, nuovargis ir dusulys.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie perdozavusius žmones gauta labai nedaug. Vartotos vienkartinės ne didesnės kaip 70 mg dozės, jų ūminis toleravimas buvo priimtinas. Bet koku perdozavimo atveju reikia imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - antineoplaziniai dariniai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas - L01EG02

Veikimo mechanizmas

Everolimuzas yra selektyvus mTOR (žinduolių rapamicino taikinio, angl. *mammalian target of rapamycin*) inhibitorius. mTOR yra svarbiausia serino treonino kinazė, kurios aktyvumas daugelio žmonių vėžinių susirgimų atveju padidėja. Everolimuzas susijungia su viduląstelinio baltymu FKBP-12, sudarydamas kompleksą, kuris slopina mTOR komplekso-1 (mTORC1) aktyvumą. mTORC1 signalo perdavimo slopinimas susijęs su baltymų transliavimu ir sinteze, nes sumažėja S6 ribosominės proteinkinazės (S6K1) ir eukariotinio elongacijos faktoriaus 4E-prijungiančio baltymo (4EBP-1), reguliuojančio ląstelės cikle, angiogenezeje ir glikolizėje dalyvaujančius baltymus, aktyvumas. Manoma, kad S6K1 fosforilina estrogeno receptoriaus aktyvinimo funkcinį domeną 1, kuris atsakingas už nuo ligando nepriklausomą receptoriaus aktyvinimą. Everolimuzas mažina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF), dalyvaujančio naviko angiogeninių procesų skatinime, kiekį. Everolimuzas yra stiprus naviko ląstelių, endotelio ląstelių, fibroblastų ir su kraujagyslėmis susijusių lygiųjų raumenų ląstelių augimo ir proliferacijos inhibitorius bei *in vitro* ir *in vivo* sumažina solidinio naviko glikolizę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Išplitęs krūties vėžys, kai teigiamas hormono receptorių rodiklis

BOLERO-2 (CRAD001Y2301) tyrimo, t. y., atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, daugiacentrio, III fazės tyrimo, metu moterims po menopauzės, kurioms buvo nustatytas išplitęs krūties vėžys ir teigiamas hormono receptorių rodiklis bei neigiamas HER2/neu rodiklis, po to, kai pasireiškė ligos recidyvas ar progresavimas anksčiau gydant letrozolu ar anastrozolu, buvo skiriama Afinitor kartu su eksemestanu arba placebo kartu su eksemestanu. Atsitiktiniu būdu suskirstytos pacientės taip pat buvo stratifikuotos pagal dokumentuotą ankstesnio gydymo hormoniniais vaistiniais preparatais veiksmingumą ir pagal metastazių vidaus organuose buvimą. Veiksmingas ankstesnis gydymas hormoniniais vaistiniais preparatais buvo apibrėžiamas kaip arba (1) dokumentuotas klinikinis pagerėjimas (visiškas atsakas [CR], dalinis atsakas [PR], stabili ligos eiga ≥ 24 savaitės) skiriant bent vieną gydymo hormoniniais vaistiniais preparatais kursą progresavusia liga sergančiųjų grupėje, arba (2) mažiausiai 24 mėnesių trukmės adjuvantinis gydymas hormoniniais vaistiniais preparatais iki ligos recidyvo pasireiškimo.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival-PFS*) rodiklis, kuris įvertintas remiantis RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijais ir tyrėjo sprendimu (atsižvelgiant į tyrimo centre atlikto radiologinio tyrimo duomenis). Patvirtinamoji PFS rodiklio analizė buvo atliekama peržiūrėjus radiologinius vaizdus nepriklausomame centralizuotame centre.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival-OS*), objektyvus atsako dažnis, klinikinio pagerėjimo dažnis, saugumas, gyvenimo kokybės pokytis ir laikas iki ECOG PS (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) rodiklio pablogėjimo.

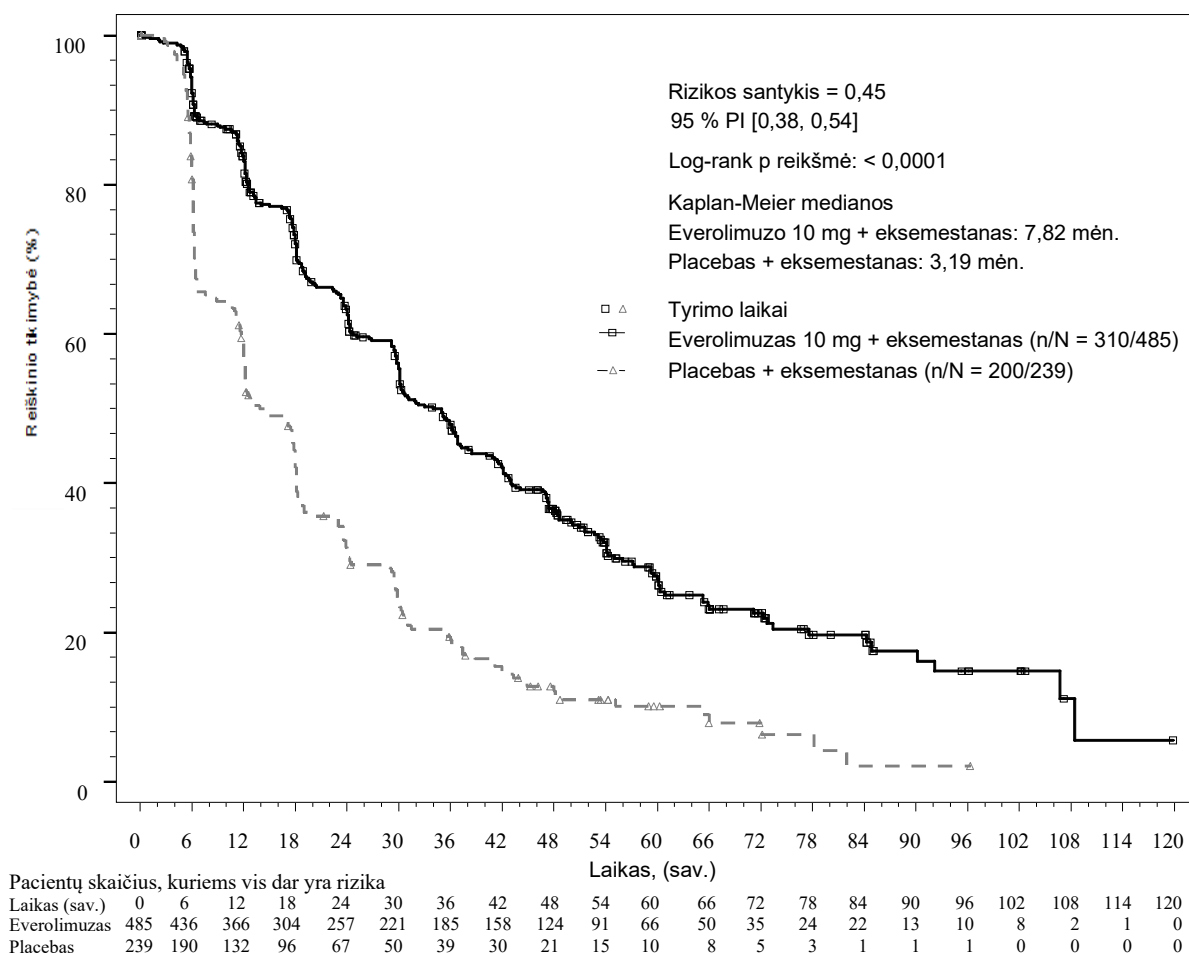
Tyrime iš viso dalyvavo 724 pacientės, kurios buvo atsitiktiniu būdu suskirstytos į dvi grupes santykiu 2:1, ir joms buvo skiriamas everolimuzo (10 mg per parą) bei eksemestano (25 mg per parą) derinys (n = 485) arba placebo bei eksemestano (25 mg per parą) derinys (n = 239). Bendrojo išgyvenamumo (OS) rodiklio galutinės analizės metu everolimuzo vartojimo trukmės mediana buvo 24,0 savaitės (svyravo nuo 1,0 savaitės iki 199,1 savaitių). Eksemestano vartojimo trukmės mediana buvo ilgesnė everolimuzo ir eksemestano derinio vartojusiųjų grupėje, t. y., buvo 29,5 savaitės (svyravo nuo 1,0 savaitės iki 199,1 savaitių), lyginant su 14,1 savaitių rodikliu (svyravo nuo 1,0 savaitės iki 156,0 savaitių) placebo ir eksemestano derinio vartojusiųjų grupėje.

Pagrindinės vertinamosios baigties veiksmingumo rezultatai nustatyti remiantis galutine PFS rodiklio analize (žr. 4 lentelę ir 1 paveikslą). Placebo bei eksemestano vartojusioms pacientėms nustačius ligos progresavimą, gydymas nebuvo keičiamas į everolimuzą.

4 lentelė BOLERO-2 tyrimas-veiksmingumo rezultatai

Analizė	Afinitor ^a n = 485	Placebas ^a n = 239	Rizikos santykis	p reikšmė
Išgyvenamumo be ligos progresavimo laiko mediana (mėnesiai) (95 % PI)				
Tyrimo centre atlikto radiologinio tyrimo duomenimis	7,8 (nuo 6,9 iki 8,5)	3,2 (nuo 2,8 iki 4,1)	0,45 (nuo 0,38 iki 0,54)	< 0,0001
Radiologinius vaizdus peržiūrėjus nepriklausomame centre	11,0 (nuo 9,7 iki 15,0)	4,1 (nuo 2,9 iki 5,6)	0,38 (nuo 0,31 iki 0,48)	< 0,0001
Bendrojo išgyvenamumo laiko mediana (mėnesiai) (95 % PI)				
Bendrojo išgyvenamumo laiko mediana	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Geriausias bendrasis atsakas (%) (95 % PI)				
Objektyvaus atsako dažnis ^b	12,6 % (nuo 9,8 iki 15,9)	1,7 % (nuo 0,5 iki 4,2)	d/n ^d	< 0,0001 ^e
Klinikinio pagerėjimo dažnis ^c	51,3 % (nuo 46,8 iki 55,9)	26,4 % (nuo 20,9 iki 32,4)	d/n ^d	< 0,0001 ^e
^a Kartu su eksemestanu. ^b Objektyvaus atsako dažnis-tai pacientų, kuriems pasiektas visiškas ar dalinis atsakas, procentinė dalis. ^c Klinikinio pagerėjimo dažnis-tai pacientų, kuriems pasiektas visiškas ar dalinis atsakas arba stabili ligos eiga $\geq$ 24 savaitių, procentinė dalis. ^d Duomenys nebūtinai. ^e p reikšmė apskaičiuota pagal tikslų <i>Cochran—Mantel-Haenszel</i> testą, naudojant stratifikuotą <i>Cochran-Armitage</i> perstatymo testo versiją.				

1 paveikslas BOLERO-2 tyrimas-Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (tyrimo centre atlikto radiologinio tyrimo duomenimis)



Apskaičiuotą gydymo įtaką PFS rodikliui patvirtino iš anksto planuotos tyrėjų įvertintų PFS rodiklių analizės rezultatai pacienčių pogrupiuose. Visuose analizuotuose pogrupiuose (atsižvelgiant į amžių, jautrumą ankstesnei hormonų terapijai, metastazių pažeistų organų skaičių, tik kaulų pažeidimą tyrimo pradžioje ir metastazių vidaus organuose buvimą, taip pat svarbiausiuose demografinių ir prognostinių rodiklių pogrupiuose) nustatyta teigiama gydymo everolimuzu ir eksemestanu įtaka PFS rodikliui, o apskaičiuotas rizikos santykis (RS) lyginant su placebo ir eksemestano vartojusiųjų grupe svyravo nuo 0,25 iki 0,60.

Skirtumų tarp laiko iki QLQ-C30 skalės bendrojo ir funkcinio domeno įvertinimo balo pablogėjimo $\geq 5\%$ abeiose tiriamosiose grupėse nepastebėta.

BOLERO-6 (CRAD001Y2201) tyrimo, t. y., trijų šakų, atsitiktinių imčių, atvirojo, II fazės klinikinio tyrimo metu buvo vertinamas everolimuzo ir eksemestano derinio poveikis, jį lyginant su vien everolimuzo ir su vien kapecitabino poveikiu moterims po menopauzės, kurioms buvo nustatytas vietiskai išplitęs, recidyvavęs ar metastazavęs krūties vėžys bei teigiamas estrogenų receptorių rodiklis ir neigiamas HER2/neu rodiklis, šių tiriamųjų vaistinių preparatų skiriant po to, kai pasireiškė ligos recidyvas ar progresavimas po anksčiau skirto gydymo letrozolu arba anastrozolu.

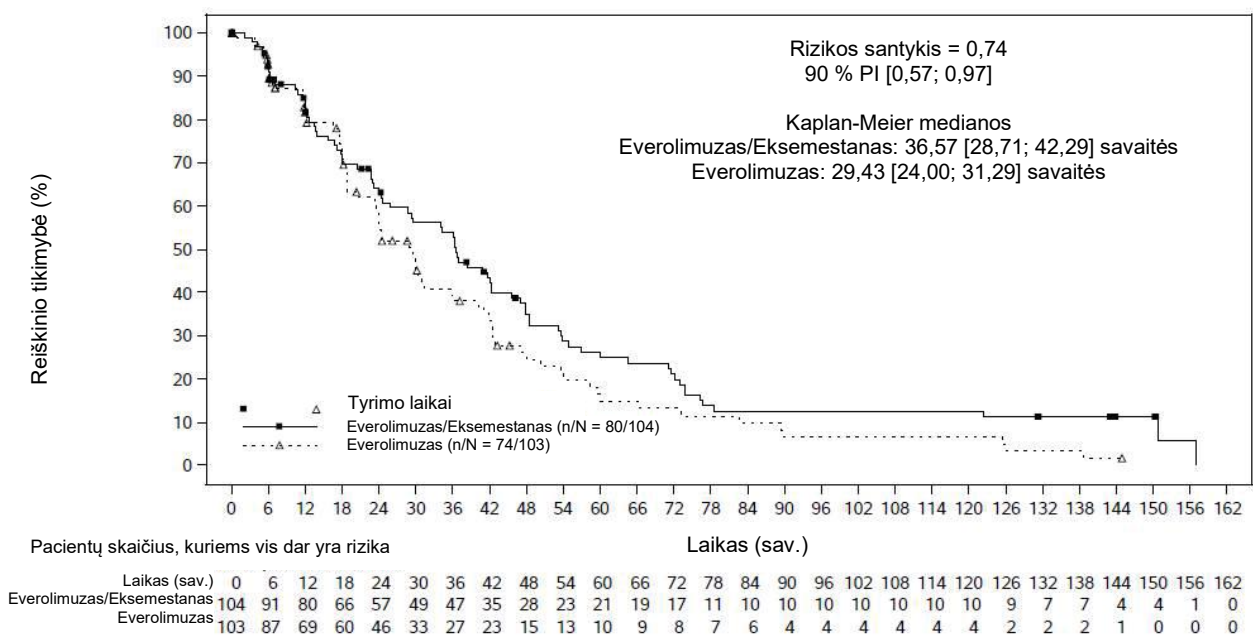
Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. PFS) rodiklio rizikos santykį (RS), lyginant everolimuzo ir eksemestano derinio bei vien everolimuzo poveikį. Svarbiausias antrinis tyrimo tikslas buvo įvertinti PFS rodiklio RS, lyginant everolimuzo ir eksemestano derinio bei kapecitabino poveikį.

Kiti antriniai tyrimo tikslai buvo tokie: bendrojo išgyvenamumo (angl. OS) vertinimas, objektyvaus atsako dažnis, klinikinio pagerėjimo dažnis, saugumas, laikas iki ECOG funkcinės būklės rodiklio pablogėjimo, laikas iki gyvenimo kokybės rodiklio pablogėjimo bei pasitenkinimas skiriamu gydymu (angl. TSQM). Formalių statistinių palyginamųjų analizių atlikti nebuvo planuojama.

Iš viso 309 pacientės atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 buvo suskirstytos į grupes ir joms buvo skiriama everolimuzo (10 mg per parą) bei eksemestano (25 mg per parą) derinio (n = 104), vien everolimuzo (10 mg per parą) (n = 103) arba kapecitabino (po 1 250 mg/m² dozę du kartus per parą 2 savaites, vėliau vieną savaitę vaistinio preparato neskiriant, 3 savaitių trukmės ciklais) (n = 102). Surinktų duomenų analizės metu nustatyta, kad skirto gydymo trukmės mediana buvo 27,5 savaitės (svyravimo ribos 2,0-165,7 savaitės) everolimuzo bei eksemestano derinio grupėje, 20 savaitių (1,3-145,0 savaitės) vien everolimuzo grupėje ir 26,7 savaitės (1,4-177,1 savaitės) kapecitabino vartojusiųjų grupėje.

Galutinės PFS rodiklio analizės, kai buvo išanalizuoti 154 PFS atvejai, nustatyti remiantis vietos tyrėjo vertinimu, rezultatai parodė, kad apskaičiuotasis RS buvo 0,74 (90 % PI: 0,57; 0,97) palankesnis everolimuzo bei eksemestano derinio grupėje, lyginant su vien everolimuzo vartojusiųjų grupe. PFS rodiklio mediana buvo atitinkamai 8,4 mėnesio (90 % PI: 6,6; 9,7) ir 6,8 mėnesio (90 % PI: 5,5; 7,2).

2 pav. BOLERO-6 tyrimas – Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (tyrimo centre atlikto radiologinio tyrimo duomenimis)



Vertinant svarbiausiąją antrinę vertinamąją baigtį PFS rodiklį, skaitine reikšme nustatytas palankesnis kapecitabino poveikis, lyginant su everolimuzo ir eksemestano derinio vartojusiųjų grupe, išanalizavus iš viso 148 PFS pastebėtus atvejus.

Antrinės vertinamosios baigties OS rodiklio vertinimo rezultatai neatitiko pagrindinės vertinamosios baigties PFS rodiklio, ir buvo nustatyta palankesnė vien everolimuzo poveikio tendencija šioje tiriamojoje grupėje. Apskaičiuotasis RS buvo 1,27 (90 % PI: 0,95; 1,70), lyginant OS rodiklį vien everolimuzo bei everolimuzo ir eksemestano derinio vartojusiųjų grupėse. Lyginant OS rodiklį everolimuzo ir eksemestano derinio bei kapecitabino vartojusiųjų grupėse, apskaičiuotasis RS buvo 1,33 (90 % PI: 0,99; 1,79).

Progresavę kasos neuroendokrininiai navikai (kNEN)

RADIANT-3 (CRAD001C2324) tyrimo, t. y., III fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto tyrimo, kurio metu progresavusiais kNEN sergantiems pacientams buvo skiriama Afinitor kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) ir poveikis lygintas su placebo kartu su GPP poveikiu, duomenimis nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė klinikinė Afinitor vartojimo nauda, t. y., 2,4 karto pailgėjo išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival-PFS*) laiko mediana (11,04 mėnesio lyginant su 4,6 mėnesio placebo grupėje) (rizikos santykis [RS] 0,35; 95 % PI: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (žr. 5 lentelę ir 3 paveikslą).

I RADIANT-3 tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems nustatyti gerai bei vidutiniškai diferencijuoti progresavę kNEN ir kurių liga progresavo per paskutiniuosius 12 mėnesių. Kaip vieną iš GPP būdų buvo leidžiama skirti gydymą somatostatino analogais.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo PFS rodiklis, kuris įvertintas remiantis RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijais. Dokumentais patvirtinus radiologinį ligos progresavimą, duomenis apie pacientams skiriamą vaistinį preparatą tyrėjai galėdavo išslaptinti. Tie pacientai, kuriems atsitiktiniu būdu buvo skiriamas placebo, vėliau galėjo vartoti atviru būdu skiriamą Afinitor.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo saugumo duomenys, objektyvaus atsako dažnis, atsako trukmė bei bendrasis išgyvenamumas.

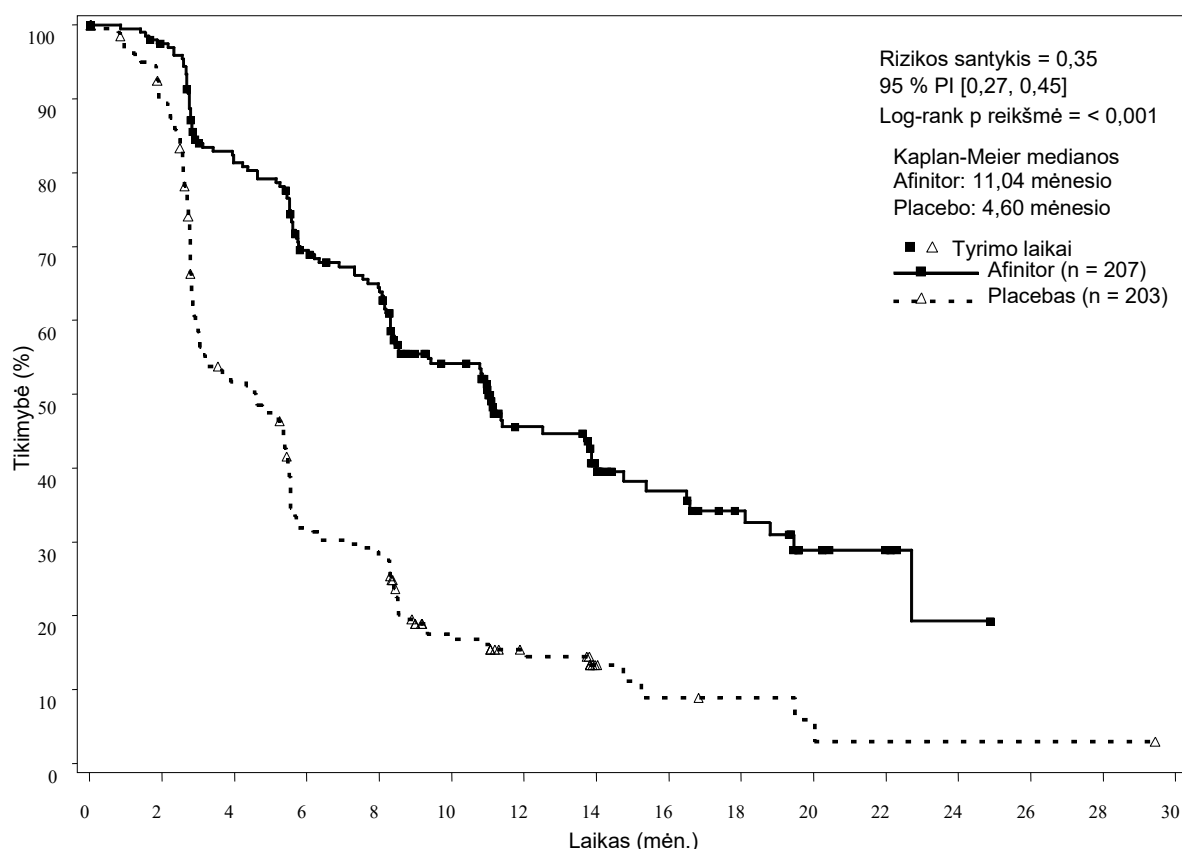
Iš viso, 410 pacientų atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes santykiu 1:1, ir jiems buvo skiriama arba Afinitor 10 mg paros dozė ($n = 207$), arba placebo ($n = 203$). Demografiniai abiejų grupių pacientų duomenys buvo sulyginami (amžiaus mediana 58 metai, 55 % vyriškos lyties, 78,5 % baltaodžių rasės pacientų). 58 % abiejų grupių pacientų anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas. Koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo trukmės mediana everolimuzo vartojusiems pacientams buvo 37,8 savaitės (svyravo nuo 1,1 iki 129,9 savaitių), o placebo grupės pacientams-16,1 savaitės (svyravo nuo 0,4 iki 147,0 savaitių).

Pasireiškus ligos progresavimui ar po studijų iškodavimo, 172 iš 203 pacientų (84,7 %), kurie iš pradžių buvo priskirti placebo grupei, buvo pervesti į Afinitor vartojimo atviru būdu grupę. Vartojimo atviru būdu laiko trukmės mediana tarp visų pacientų buvo 47,7 savaitės; tarp 53 pacientų, priskirtų everolimuzo grupei, kurie perėjo į everolimuzo vartojimo atviru būdu grupę - 67,1 savaitės ir 44,1 savaitės tarp 172 pacientų, priskirtų placebo grupei, kurie perėjo į everolimuzo vartojimo atviru būdu grupę.

5 lentelė RADIANT-3 tyrimas-veiksmingumo duomenys

Populiacija	Afinitor n = 207	Placebas n = 203	Rizikos santykis (95 % PI)	p reikšmė
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (mėnesiai) (95 % PI)				
Tyrėjo įvertinti radiologiniai duomenys	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	< 0,0001
Nepriklausomo vertintojo įvertinti radiologiniai duomenys	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	< 0,0001
Bendrojo išgyvenamumo laiko mediana (mėnesiai) (95 % PI)				
Bendrojo išgyvenamumo laiko mediana	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

3 paveikslas RADIANT-3 tyrimas-Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (tyrimo centre atlikto radiologinio tyrimo duomenimis)



Pacientų skaičius, kuriems vis dar yra rizika

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

Išplitę virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiai navikai

Atliktas RADIANT-4 (CRAD001T2302) tyrimas, t. y., atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugiacentris, III fazės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas Afinitor ir geriausio palaikomojo gydymo (GPG) poveikis su placebo ir GPG poveikiu pacientams, kurie sirgo išplitusiais, gerai diferencijuotais (1-ojo laipsnio ar 2-ojo laipsnio), ne funkciniais virškinimo trakto ar plaučių neuroendokrininiais navikais ir kuriems anksčiau nėra buvę bei įtraukimo metu nebuvo aktyvių su karcinoidiniu sindromu susijusių simptomų.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS rodiklis), kuris įvertintas remiantis RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijais ir nepriklausomu radiologiniu vertinimu. Pagrindžiamoji PFS rodiklio analizė rėmėsi tyrimo vietos tyrėjo peržiūra. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival* – OS), bendrasis atsako dažnis, kontroliuojamos ligos dažnis, saugumo duomenys, gyvenimo kokybės pokytis (pagal FACT-G) ir laikas iki veiklumo būklės pablogėjimo pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenis.

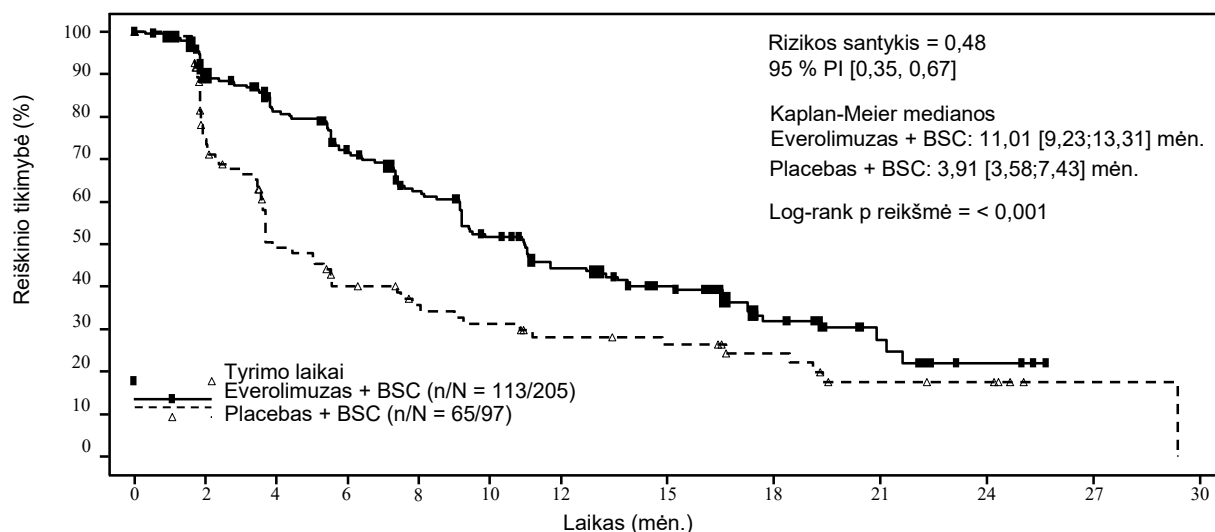
Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 302 pacientai, kurie atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo paskirta arba everolimuzo (po 10 mg per parą) (n = 205), arba placebo (n = 97). Pacientų ypatybės buvo panašios pagal pradinius demografinius duomenis ir ligos ypatybes (amžiaus mediana 63 metai [svyravo nuo 22 iki 86 metų], 76 % pacientų buvo baltaodžiai, ir anksčiau vartojo somatostatino analogą (SSA)). Koduoto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana Afinitor vartojusiųjų grupėje buvo 40,4 savaitės, o placebo vartojusių pacientų grupėje – 19,6 savaitės. Atlikus pirminę PFS analizę, 6 pacientai, priskirti placebo grupei, perėjo į everolimuzo vartojimo atviru būdu grupę.

Pagrindinės vertinamosios baigties PFS veiksmingumo rezultatai (nepriklausomo vertintojo įvertinti radiologiniai duomenys) buvo gauti iš galutinio PFS rodiklio analizės (žr. 6 lentelę ir 4 paveikslą). PFS veiksmingumo rezultatai (tyrėjo įvertinti radiologiniai duomenys) buvo gauti atlikus galutinę OS analizę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė RADIANT-4 tyrimas – išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai

Populiacija	Afinitor n = 205	Placebas n = 97	Rizikos santykis (95 %PI)	p reikšmė ^a
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (mėnesiai) (95 % PI)				
Nepriklausomo vertintojo įvertinti radiologiniai duomenys	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	< 0,001
Tyrėjo įvertinti radiologiniai duomenys	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	< 0,001
^a Vienakryptė p reikšmė, apskaičiuota pagal stratifikuotą <i>log-rank</i> testą				

4 paveikslas RADIANT-4 tyrimas-Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (tyrimo centre atlikto nepriklausomo radiologinio tyrimo duomenimis)

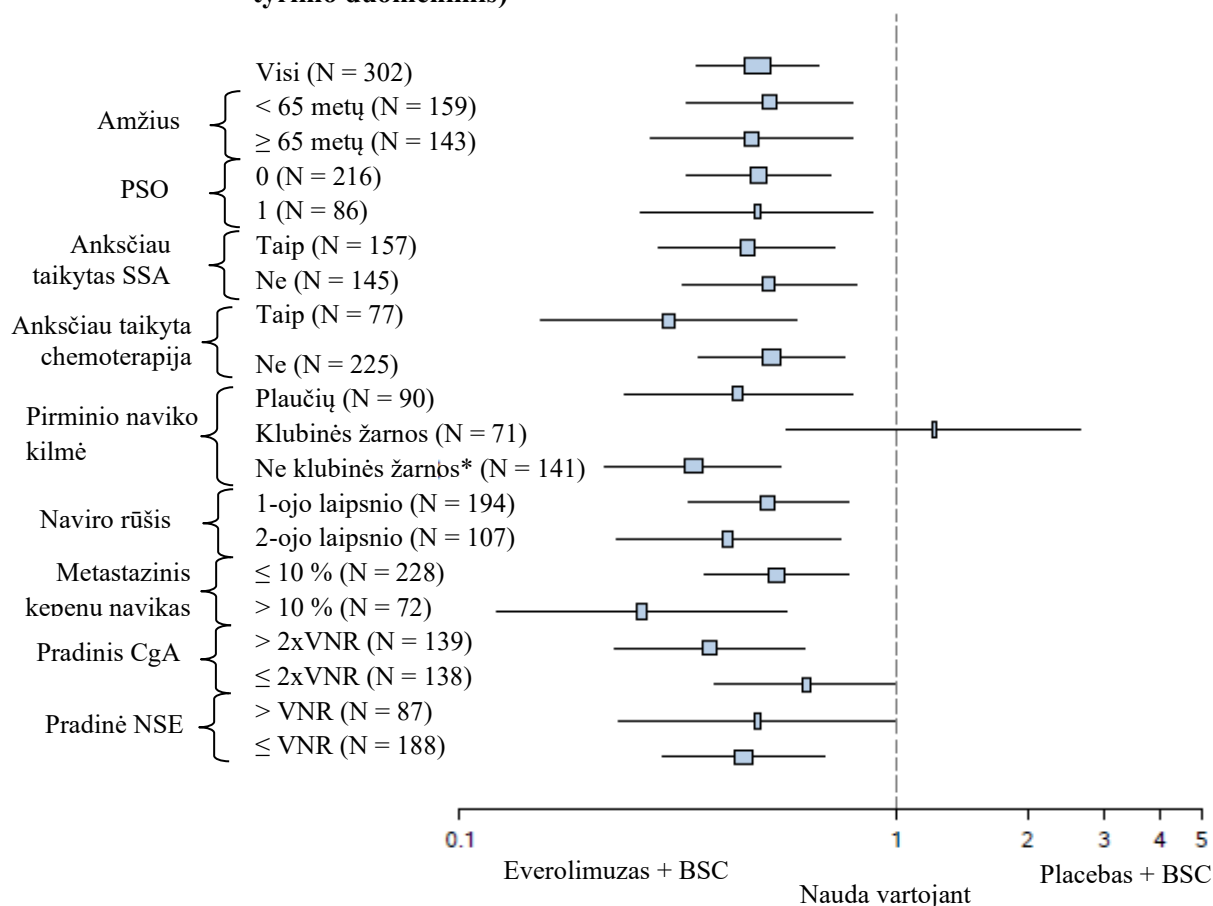


Pacientų skaičius, kuriems vis dar yra rizika

Laikas (mėn.)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimuzas	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebas	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Palaikomųjų analizių metu, neabejotinas gydymo poveikis buvo patebėtas visuose pogrupiuose, išskyrus pogrupį pacientų, kuriems pirminis navikas buvo atsiradęs klubinėje žarnoje (klubinės žarnos: RS = 1,22 [95 % PI: 0,56-2,65]; ne klubinės žarnos: RS = 0,34 [95 % PI: 0,22-0,54]; plaučių: RS = 0,43 [95 % PI: 0,24-0,79]) (žr. 5 paveikslą).

5 paveikslas RADIANT-4 tyrimas - Išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai iš anksto nustatytam pacientų pogrupiui (tyrimo centre atlikto nepriklausomo radiologinio tyrimo duomenimis)



*Ne klubinė žarna: skrandžio, gaubtinė žarna, tiesioji žarna, apendiksas, akloji žarna, dvylikapirštė žarna, tuščioji žarna, nežinomos pirminės kilmės karcinoma ir kitos virškinamojo trakto kilmės

VNR: Viršutinė normos riba

CgA: Chromograninas A

NSE: Neuronų specifinė enolazė

Rizikos santykis (95 % PI) įvertintas naudojant Cox modelį.

Galutinė bendro išgyvenamumo (OS) analizė Afinitor ar placebo vartojusių pacientų grupėje statistškai reikšmingų OS rodiklių skirtumų neparodė (RS = 0,90 [95 % PI: 0,66-1,22]).

Abiejų tiriamųjų grupių pacientams nenustatyta laiko iki galutinės veiklumo būklės pagal PSO pablogėjimo (RS = 1,02 [95 % PI: 0,66; 1,61]) ir laiko iki gyvenimo kokybės (FACT-G bendrojo balo įvertinimo neabejotino pablogėjimo RS = 0,74 [95 % PI: 0,50; 1,10]) rodiklių skirtumų.

Progresavusi inkstų ląstelių karcinoma

Buvo atliktas RECORD-1 (CRAD001C2240) tyrimas, t. y., III fazės tarptautinis daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas tyrimas, kuriame dalyvavo metastazavusia inkstų ląstelių karcinoma sergantys pacientai, kurių liga progresavo gydymo KEAFR-TKI (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriais) (sunitinibu, sorafenibu ar sunitinibu ir sorafenibu kartu) metu arba po jo ir kurio metu lygintas 10 mg everolimuzo paros dozės ir placebo poveikis, kartu atliekant geriausią palaikomąjį gydymą. Į tyrimą buvo galima įtraukti ligonius, kurie anksčiau vartojo bevacizumabo ir interferono-α. Pacientai buvo stratifikuoti pagal Memorialinio Sloan-Kettering vėžio centro (ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)) prognozės skalę (palanki prognozė, vidutiniška prognozė ir bloga prognozė) ir ankstesnį priešvėžinį gydymą (1 ir 2 vartoti KEAFR-TKI).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo, ji dokumentuota taikant RECIST (Solidinio naviko reakcijos vertinimo kriterijus, angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) ir vertinta naudojant koduotą nepriklausomą centrinę peržiūrą. Antrinės vertinamosios baigtys buvo saugumas, objektyvus naviko reakcijos dažnumas, bendrasis išgyvenamumas, su liga susiję simptomai bei gyvenimo kokybė. Po dokumentuoto radiologinio progresavimo tyrėjas pacientą galėjo atkoduoti: placebo vartoję ligoniai galėjo būti įtraukti į atvirą grupę, kurios nariai vartojo 10 mg everolimuzo paros dozę. Nepriklausomas duomenų stebėjimo komitetas (*The Independent Data Monitoring Committee*) antrosios tarpinės analizės metu rekomendavo šį tyrimą nutraukti, nes buvo gauti palankūs pagrindinės vertinamosios baigties vertinimo rezultatai.

Iš viso 416 pacientų buvo suskirstyti į atsitiktines imtis (santykis 2:1) ir vartojo Afinitor (n = 277) arba placebo (n = 139). Pagal demografinius duomenis ligoniai buvo pasiskirstę gerai: apibendrinta amžiaus mediana 61 metai (27–85), 78 % vyrų, 88 % baltaodžių, ankstesnių gydymų KEAFR-TKI skaičius: 1–74 %, 2–26 %. Koduoto tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo trukmės mediana everolimuzo vartojusiems pacientams buvo 141 diena (svyravo nuo 19 iki 451 dienos), o placebo grupės pacientams–60 dienų (svyravo nuo 21 iki 295 dienų).

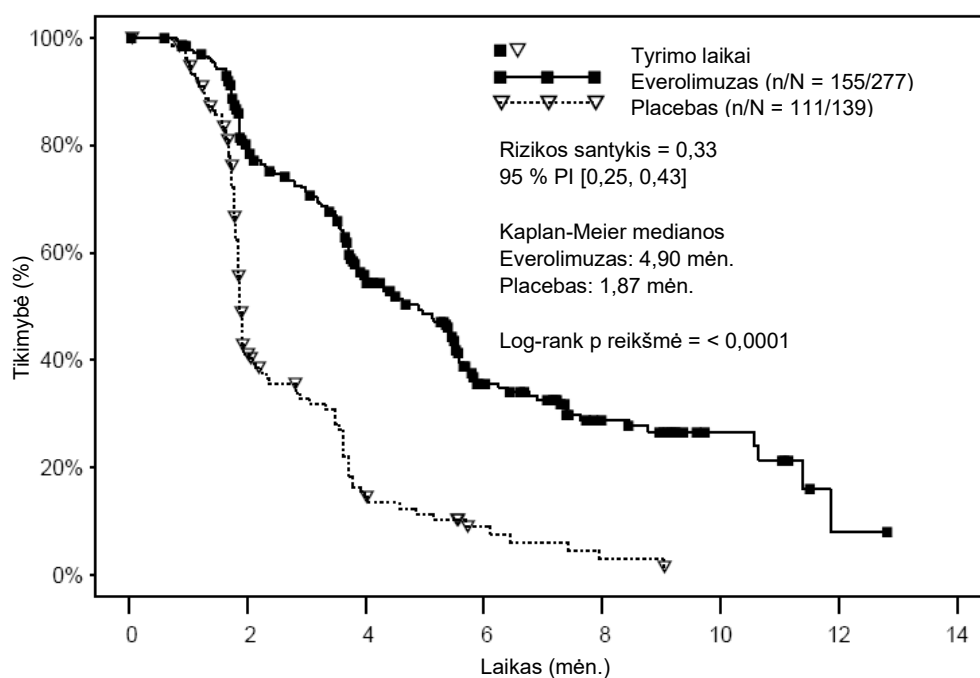
Afinitor buvo pranašesnis už placebo vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį, t. y., išgyvenamumą be ligos progresavimo: jos progresavimo ar mirties rizika sumažėjo statistiškai reikšmingai 67 % (žr. 7 lentelę ir 6 paveikslą).

7 lentelė RECORD-1 tyrimas–išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai

Populiacija	n	Afinitor n = 277	Placebas n = 139	Rizikos santykis (95 %PI)	p reikšmė
		Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (mėnesiai) (95 % PI)			
Pagrindinė analizė					
Visi (koduota nepriklausoma centrinė peržiūra)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	< 0,001 ^a
Palaikomoji bei jautrumo analizė					
Visi (lokalį tyrėjo atliekama peržiūra)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	< 0,001 ^a
MSKCC prognostinė skalė (koduota nepriklausoma centrinė apžvaga)					
Palanki prognozė	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	< 0,001
Vidutinė prognozė	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	< 0,001
Bloga prognozė	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Stratifikuotas *log-rank* testas

6 paveikslas RECORD-1 tyrimas-Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (nepriklausomo tyrimo duomenimis)



Pacientų, kuriems dar grėsia pavojus skaičius

Laikas (mėn.)	0	2	4	6	8	10	12	14
Afinitor	277	192	115	51	26	10	1	0
Placebas	139	47	15	6	2	0	0	0

Patvirtinta objektyvi naviko reakcija stebėta 5 Afinitor vartojusiems pacientams (2 %), nė vienam placebo vartojusiam pacientui jos nebuvo. Vadinasi, palankus poveikis išgyvenamumui be ligos progresavimo daugiausia atspindi ligonius, kurių liga stabilizavosi (67 % Afinitor gydymo grupės pacientų).

Statistiškai reikšmingo su gydymu susijusio poveikio bendrajam išgyvenamumui skirtumo nepastebėta (rizikos santykis 0,87; pasikliautinieji intervalai: 0,65-1,17; $p = 0,177$). Nustatyti bet koki su gydymu susijusį bendrojo išgyvenamumo skirtumą trukdė placebo vartojusių ligonių perkėlimas į atvirą Afinitor gydymo grupę po ligos progresavimo.

Kiti tyrimai

Stomatitas yra dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija pacientams, vartojantiems Afinitor (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Po vaistinio preparato patekimo į rinką, atlikus vienos grupės tyrimą moterims po menopauzės, kurioms buvo nustatytas išplitęs krūties vėžys ($n = 92$), buvo skirtas lokalus gydymas deksametazono 0,5 mg/5 ml nealkoholiniu geriamuoju tirpalu, kuris buvo vartojamas kaip burnos skalavimo priemonė (4 kartus per parą pirmąsias 8 gydymo savaites) pacientėms, kurioms pradėtas gydymas Afinitor (10 mg per parą) ir eksemestanu (25 mg per parą), siekiant sumažinti stomatito paplitimą ir sunkumą. Gauti pranešimai apie ≥ 2 -ojo sunkumo laipsnio stomatito atvejus po 8 savaičių, kurių buvo 2,4 % ($n = 2/85$ įvertintos pacientės), t. y. mažiau atvejų, nei pranešta anksčiau. 1-ojo sunkumo laipsnio stomatito atvejų buvo 18,8 % ($n = 16/85$), tačiau apie 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio stomatitą pranešimų negauta. Bendras šio tyrimo saugumo pobūdis atitiko nustatytus everolimuzui onkologinius ir tuberozinės sklerozės kompleksų (angl. *tuberin-sclerosis complexes*) (TSC) parametrus, išskyrus šiek tiek padidėjusį burnos kandidozės dažnį, kuris pasireiškė 2,2 % pacienčių ($n = 2/92$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Afinitor tyrimų su visais vaikų, sergančių kasos neuroendokrininiais navikais, krūtinės ląstos neuroendokrininiais navikais ir inkstų ląstelių karcinoma, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Pacientams, kuriems yra progresavęs solidinis navikas, laiko, po kurio atsiranda didžiausia everolimuzo koncentracija ($C_{\max}$), kai nevalgius arba užvalgius lengvų užkandžių be riebalų vartojama 5 mg ar 10 mg paros dozė, mediana yra 1 valanda. $C_{\max}$, vartojant 5–10 mg dozę, yra proporcinga dozei. Everolimuzas yra P-gP substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius.

Maisto poveikis

Sveikiems žmonėms labai riebus maistas sisteminę everolimuzo 10 mg dozės ekspoziciją (vertinta pagal AUC) sumažino 22 %, didžiausią koncentraciją plazmoje $C_{\max}$ 54 %. Riebokas maistas AUC sumažino 32 %, $C_{\max}$ 42 %. Vis dėlto maistas aiškaus poveikio poabsorbcinės fazės koncentracijos ir laiko parametrų neturėjo.

Pasiskirstymas

Everolimuzo kiekio kraujyje ir plazmoje santykis, kuris priklauso nuo koncentracijos 5–5 000 ng/ml ribose, yra nuo 17 % iki 73 %. Vėžiu sergančių pacientų, kuriems buvo skiriama 10 mg everolimuzo dozė per parą, plazmoje nustatoma maždaug 20 % visame kraujyje esančio everolimuzo kiekio. Sveikų žmonių bei ligonių, kurių kepenų funkcija vidutiniškai sutrikusi, plazmoje su baltymais susijungia maždaug 74 % vaistinio preparato. Pacientams, kuriems buvo progresavęs solidinis tumoras, tariamasis centrinės terpės V_d buvo 191 l, o tariamasis periferinės terpės – 517 l.

Biotransformacija

Everolimuzas yra CYP3A4 ir P-gP substratas. Vaistinio preparato išgėrus, everolimuzas yra svarbiausias žmogaus kraujyje cirkuliuojantis komponentas. Žmogaus kraujyje nustatyti šeši svarbiausi everolimuzo metabolitai, įskaitant tris monohidroksilintus metabolitus, du hidrolizintus atviro žiedo darinius bei everolimuzo fosfatidilcholino konjugatą. Šių metabolitų rasta ir gyvūnuose, su kuriais buvo atliekami toksinio poveikio tyrimai, be to, nustatyta, kad jie yra maždaug 100 kartų mažiau aktyvūs už patį everolimuzą, todėl laikoma, kad everolimuzas sukelia didžiąją dalį bendrojo farmakologinio poveikio.

Eliminacija

10 mg paros dozę vartojusių pacientų, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas, vidutinis everolimuzo geriamojo vaistinio preparato klirenso (CL/F) rodiklis buvo 24,5 l/val. Vidutinis everolimuzo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 30 valandų.

Specifinių ekskrecijos tyrimų su vėžiu sergančiais pacientais neatlikta, tačiau turima tyrimų su ligoniais, kuriems persodinti organai, duomenų. Po vienkartinės radioaktyviais atomais pažymėto everolimuzo dozės pavartojimo kartu su ciklosporinu, 80 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis, 5 % su šlapimu. Pradinės medžiagos šlapime ar išmatose nerasta.

Farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai

Everolimuzo pavartojus pacientams, kuriems buvo progresavęs solidinis navikas, $AUC_{0-\tau}$ nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo priklausomas nuo dozės, jei vartota 5–10 mg paros dozė. Pusiausvyrinė apykaita nusistovėjo per 2 savaites. $C_{\max}$ yra proporcingas dozei, jei vartojama 5 mg ir 10 mg dozė. $t_{\max}$ buvo 1–2 valandos po dozės išgėrimo. Nustatyta reikšminga koreliacija tarp $AUC_{0-\tau}$ ir mažiausios koncentracijos, kai apykaita pusiausvyrinė, prieš dozės pavartojimą.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Everolimuzo saugumas, toleravimas ir farmakokinetinės savybės buvo ištirti atlikus du vienkartinės geriamosios Afinitor tablečių dozės tyrimus, kai juose dalyvavo 8 ir 34 asmenys, kuriems buvo sutrikusi kepenų funkcija, ir duomenys palyginti su asmenų, kurių kepenų funkcija buvo normali, rodmenimis.

Pirmojo tyrimo duomenimis, 8 asmenims, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh), vidutinis everolimuzo AUC rodiklis buvo du kartus didesnis nei šis rodiklis 8 asmenims, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Antrojo tyrimo, kuriame dalyvavo 34 asmenys su skirtingo sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, duomenimis nustatyta, kad lyginant su sveikų tiriamųjų rodmenimis, asmenų, kuriems buvo nesunkus (A klasės pagal Child-Pugh), vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child-Pugh) ir sunkus (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato ekspozicija (t. y., AUC_{0-inf} rodiklis) padidėjo, atitinkamai, 1,6 karto, 3,3 karto ir 3,6 karto.

Kartotinių dozių farmakokinetikos modelis asmenims, kurių funkcija sutrikusi, pagrindžia dozavimo rekomendacijas pagal jiems nustatytą Child-Pugh klasę.

Remiantis šių dviejų tyrimų rezultatais, nustatyta, kad pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Atlikus populiacinę 170 pacientų, kuriems buvo progresavęs kietasis navikas, farmakokinetinių parametrų analizę, reikšmingos kreatinino klirenso (25–178 ml/min.) įtakos everolimuzo CL/F nenustatyta. Potransplantacinis inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 11–107 ml/min.) everolimuzo farmakokinetikos pacientų, kuriems persodintas organas, organizme nekeitė.

Senyvi pacientai

Ištyrus vėžiu sergančių pacientų populiacinius farmakokinetinius parametrus, reikšmingos amžiaus (27–85 metų) įtakos geriamojo everolimuzo klirensui nenustatyta.

Etiniai aspektai

Geriamojo vaistinio preparato klirensas (CL/F) japonų ir baltaodžių vėžiu sirgusių pacientų, kurių kepenų funkcija buvo panaši, organizme buvo panašus. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, CL/F juodaodžių pacientų, kuriems persodintas organas, organizme yra vidutiniškai 20 % didesnis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu everolimuzo saugumo savybės vertintos su pelėmis, žiurkėmis, nedidelėmis kiaulėmis, beždžionėmis ir triušiais. Svarbiausi pažeidžiami organai kelioms rūšims buvo patinų ir patelių reprodukcinė sistema (atsirado sėklidžių kanalėlių degeneracija, sumažėjo spermos kiekis antiseklidžiuose ir atsirado gimdos atrofija), žiurkėms ir pelėms – plaučiai (padaugėjo alveolinių makrofagų), beždžionėms ir nedidelėms kiaulėms – kasa (beždžionėms nustatyta egzokrininių ląstelių degranuliacija ir kasos salelių ląstelių degeneracija, o nedidelėms kiaulėms pasireiškė egzokrininių ląstelių vakuolizacija), tik žiurkėms – akys (atsirado lęšiuko priekinės jungiamosios linijos nepermatomumas). Buvo nedidelių inkstų pokyčių žiurkėms (su amžiumi susijusio lipofuscino atsiradimo kanalėlių epitelyje sustiprėjimas, hidronefrozės atsiradimo padažnėjimas) ir pelėms (gretutinio sutrikimo paūmėjimas). Toksinio poveikio požymių beždžionių ar nedidelių kiaulių inkstams nebuvo.

Gauta duomenų, kad everolimuzas sukelia spontanišią gretutinę ligos (lėtinio miokardito žiurkėms, *Koksaki* viruso infekcijos plazmoje ir širdyje beždžionėms, kokcidijų infestacijos nedidelių kiaulių virškinimo trakte, odos pažeidimo pelėms ir beždžionėms) paūmėjimą. Tokių pokyčių paprastai

atsirasdavo, kai sisteminės ekspozicijos ribos buvo terapinės arba didesnės, išskyrus poveikį žiurkėms, kai paūmėjimai pasireikšdavo, jei ekspozicija būdavo mažesnė už terapinę (dėl didelio pasiskirstymo audiniuose).

Poveikio patinų vaisingumui tyrimų su žiurkėmis metu 0,5 mg/kg kūno svorio ir didesnė dozė sutrikdė sėklidžių morfologiją, 5 mg/kg kūno svorio dozė sumažino spermatozoidų judrumą, kiekį bei testosterono koncentraciją plazmoje; taigi, tokia dozė mažina vyrų vaisingumą. Gauta duomenų, kad toks poveikis yra laikinas.

Su gyvūnais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, poveikio patelių vaisingumui nenustatyta. Tačiau žiurkių patelėms skiriant $\geq 0,1$ mg/kg kūno svorio geriamojo everolimuzo dozes (kurios sudaro maždaug 4 % AUC_{0-24h} rodiklio, susidarančio 10 mg paros dozę vartojantiems pacientams), padaugėjo žūčių iki implantacijos.

Everolimuzas prasiskverbė per placentą ir sukėlė toksinį poveikį vaisiui. Žiurkių embrionui ir vaisiui everolimuzas sukeldavo toksinį poveikį, kai ekspozicija būdavo mažesnė nei terapinė: padažnėjo gaišimo bei sumažėjo vaisiaus svoris. Vartojant 0,3 mg/kg kūno svorio ir 0,9 mg/kg kūno svorio dozes, padidėjo griaučių variacijų bei sklaidos defektų, pvz., krūtinkaulio nesuaugimo, dažnumas. Triušiams embriotoksinis poveikis pasireiškė vėlyvosios rezorbcijos padažnėjimu.

Genotoksinio poveikio tyrimai, kurių metu analizuotos svarbiausios vertinamosios genotoksiškumo baigtys, klastogeninio ar mutageninio poveikio neparodė. Iki 2 metų vartotas everolimuzas nesukėlė jokio onkogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms, net vartojant didžiausią dozę (jos santykis su klinicine ekspozicija atitinkamai 3,9 ir 0,2 karto).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Butilhidroksitoluenas
Magnio stearatas
Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
A tipo krospovidonas
Bevandenė laktozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/poliamido/aluminio/PVC lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 tablečių.

Afinitor 2,5 mg tabletės

Pakuotėje yra 30 arba 90 tablečių.

Afinitor 5 mg tabletės

Pakuotėje yra 10, 30 arba 90 tablečių.

Afinitor 10 mg tabletės

Pakuotėje yra 10, 30 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Afinitor 2,5 mg tabletės

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

Afinitor 5 mg tabletės

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

Afinitor 10 mg tabletės

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. rugpjūčio 3 d.
Paskutinio perregistravimo data 2019 m. balandžio 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 2,5 mg tabletės
everolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg everolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMONUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Afinitor 2,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 2,5 mg tabletės
everolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 5 mg tabletės
everolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg everolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 tablečių
30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Afinitor 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 5 mg tabletės
everolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 10 mg tabletės
everolimusum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg everolimuzo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 tablečių
30 tablečių
90 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Afinitor 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Afinitor 10 mg tabletės
everolimusum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Afinitor 2,5 mg tabletės
Afinitor 5 mg tabletės
Afinitor 10 mg tabletės
everolimuzas (*everolimusum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Afinitor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Afinitor
3. Kaip vartoti Afinitor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Afinitor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Afinitor ir kam jis vartojamas

Afinitor yra vaistas nuo vėžio. Šiame vaiste yra veikliosios medžiagos everolimuzo. Everolimuzas mažina kraujo pritekėjimą į auglį ir lėtina vėžinių ląstelių augimą bei plitimą.

Afinitor vartojamas suaugusiems pacientams:

- gydyti moteris po menopauzės, kurioms nustatytas išplitęs krūties vėžys ir teigiamas hormono receptorių rodiklis bei kurioms kiti vaistai (vadinamieji nesteroidiniai aromatazės inhibitoriai) jau nepadeda kontroliuoti ligos eigos; Afinitor skiriamas kartu su kito tipo vaistu, vadinamu eksemestanu, steroidiniu aromatazės inhibitoriumi (vartojamu hormoniniam priešvėžiniam gydymui);
- gydyti pacientus, kuriems yra progresavusių navikų, atsiradusių skrandyje, žarnyne, plaučiuose ar kasoje, vadinamų neuroendokrininiais navikais. Jis vartojamas, jei navikai yra neoperabilūs ir nesukelia specifinių hormonų ar kitų panašių natūralių medžiagų perprodukcijos.
- progresavusiam inkstų vėžiui (progresavusiai inkstų ląstelių karcinomai) gydyti, jei kitoks gydymas (vadinamasis „prieš KEAF nukreiptas gydymas“) nepadėjo ligos sustabdyti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Afinitor

Afinitor Jums skirs vartoti tik gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties. Atidžiai vykdykite gydytojo nurodymus. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame lapelyje pateiktos informacijos. Jei turite bet kokių klausimų apie Afinitor arba nežinote, kodėl Jums jo skyrė vartoti, kreipkitės į gydytoją.

Afinitor vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** everolimuzui, susijusioms medžiagoms (tokioms kaip sirolimuzas bei temsirolimuzas) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiškas, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Afinitor:

- jei yra bet kokių problemų su kepenimis arba jei kada nors sirgote bet kokia liga, galėjusia pakenkti Jūsų kepenims. Tokiu atveju gydytojui gali tekti Jums skirti vartoti kitokią Afinitor dozę;
- jei sergate cukriniu diabetu (yra didelis cukraus kiekis kraujyje). Afinitor gali didinti cukraus kiekį kraujyje ir bloginti cukrinio diabeto eigą. Dėl to Jums gali prireikti skirti gydymą insulinu ir (arba) geriamaisiais vaistais nuo diabeto. Jeigu Jums pasireiškia pernelyg didelis troškulys arba padažnėjęs šlapinimasis, apie tai pasakykite gydytojui;
- jei Afinitor vartojimo metu turite skiepytis;
- jeigu Jūsų cholesterolio kiekis yra aukštas. Afinitor gali padidinti cholesterolio ir (arba) kitokių kraujo riebalų kiekį;
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta sudėtinga chirurginė operacija arba po operacijos turite neužgijusių žaizdų, Afinitor gali padidinti žaizdų gijimo sutrikimų pavojų;
- jeigu Jums yra infekcija. Jums gali reikti būtinai išgydyti injekciją, prieš vartojant Afinitor;
- jei Jūs esate sirgęs hepatitu B, gydymo Afinitor metu Jums gali liga atsinaujinti (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“);
- jeigu Jums buvo ar bus skirta spindulinė terapija.

Afinitor taip pat gali:

- susilpninti Jūsų imuninę sistemą; todėl vartojant Afinitor Jums gali padidėti pavojus susirgti infekcine liga; jeigu karščiujate ar pasireiškia kitokių infekcijos požymių, pasikonsultuokite su gydytoju; kai kurios infekcijos gali būti sunkios ir gali turėti mirtinų pasekmių;
- paveikti Jūsų inkstų funkciją. Todėl gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją tol, kol vartosite Afinitor;
- sukelti dusulį, kosulį ir karščiavimą.
- sukelti burnos opų ir žaizdų atsiradimą. Gydytojas gali nutraukti arba sustabdyti gydymą Afinitor. Jums gali reikti gydymo burnos skalavimo skysčiu, geliu ar kitais produktais. Kai kurie burnos skalavimo skysčiai ir geliai gali pabloginti opų gyjimą, todėl prieš vartodami bet kokių priemonių, pasikonsultuokite su gydytoju. Gydytojas gali vėl pradėti gydymą Afinitor ta pačia arba mažesne doze;
- sukelti spindulinės terapijos gydymo komplikacijas. Sunkios spindulinės terapijos komplikacijos (tokios kaip dusulys, pykinimas, viduriavimas, odos ir burnos išėrimas, dantenų ir gerklės skausmas), įskaitant mirtinus atvejus, buvo pastebėtos kai kuriems pacientams, kurie vartojo everolimuzo tuo pačiu metu kaip ir spindulinę terapiją, arba kurie trumpai vartojo everolimuzo po spindulinės terapijos. Be to, gauta pranešimų apie vadinamą radiacijos sugrįžimo sindromą (apimančią odos paraudimą ar plaučių uždegimą ankstesnės spindulinės terapijos vietoje) pacientams, kuriems anksčiau buvo taikomas spindulinis gydymas. Jeigu artimiausiu metu Jums bus skirta spindulinė terapija arba anksčiau Jums buvo taikomas spindulinis gydymas, pasakykite apie tai gydytojui.

Jeigu Jums pasireikštų šių požymių, **pasakykite gydytojui.**

Gydymo metu bus reguliariai tiriamas Jūsų kraujas. Bus tikrinamas kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) kiekis, kad būtų galima nustatyti, ar Afinitor nesukelia nepageidaujamo poveikio šioms ląstelėms. Be to, bus atliekami kraujo tyrimai, kad būtų patikrinta Jūsų inkstų funkcija (kreatinino kiekis), kepenų funkcija (transaminazių kiekis), cukraus bei cholesterolio kiekis kraujyje, kadangi šiuos rodiklius Afinitor taip pat gali paveikti.

Vaikams ir paaugliams

Afinitor neskirtas gydyti vaikams ir paaugliams (jaunesniems kaip 18 metų).

Kiti vaistai ir Afinitor

Afinitor gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Jei Afinitor vartojimo laikotarpiu vartojate kitų vaistų, gydytojas gali norėti keisti Afinitor ar kitų vaistų dozę.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Medžiagos, galinčios padidinti Afinitor šalutinio poveikio atsiradimo pavojų:

- ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas ar flukonazolas ar kitokie priešgrybeliniai vaistai, kuriais gydoma grybelių infekcinė liga.
- klaritromicinas, telitromicinas ar eritromicinas (antibiotikai, kuriais gydoma bakterinė infekcinė liga).
- ritonaviras ir kiti vaistai (jais gydoma ŽIV infekcija ar AIDS).
- verapamilis arba diltiazemas (jais gydomi širdies sutrikimai bei mažinamas didelis kraujo spaudimas).
- dronedaronas (vaistas nuo širdies ritmo sutrikimo).
- ciklosporinas (apsaugoti nuo persodinto organo atmetimo organizme vartojamas vaistas).
- imatinibas (vartojamas nenormalių ląstelių augimo slopinimui).
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (pvz. ramiprilis) vartojami aukšto kraujospūdžio ir kitų širdies ligų gydymui.
- nefazodonas (vartojamas depresijos gydymui).
- kanabidiolis (vienas iš vartojimo indikacijų – traukulių gydymas).

Medžiagos, galinčios sumažinti Afinitor veiksmingumą:

- rifampicinas (juo gydoma tuberkuliozė (TBC)).
- efavirezas ar nevirapinas, vartojami ŽIV infekcijai ar AIDS gydyti.
- paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) žoliniai preparatai, kuriais gydoma depresija bei kitokia būklė.
- deksametazonas (kortikosteroidas, kuriuo gydomos labai įvairios ligos, įskaitant uždegimines ligas ir imuninės sistemos sutrikimus).
- fenitoinas, karbamazepinas ar fenobarbitalis ir kitokie antiepilepsiniai vaistai, kuriais nutraukiami traukuliai ar priepuoliai.

Šių vaistų gydymo Afinitor laikotarpiu vartoti nerekomenduojama. Jei vartojate bet kurio iš jų, gydytojas gali jį pakeisti į kitokį vaistą arba pakoreguoti Afinitor dozę.

Afinitor vartojimas su maistu ir gėrimais

Nevartokite greipfrutų ir greipfrutų sulčių, kol geriate Afinitor. Tai gali padidinti Afinitor kiekį kraujyje, galimai iki kenksmingo lygio.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Afinitor gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir nėštumo metu vartoti nerekomenduojama. Jei esate ar manote, kad esate nėščia, pasakykite gydytojui. Jis aptars su Jumis, ar turėtumėte nėštumo laikotarpiu vartoti šio vaisto.

Pastoti galinčios moterys gydymo metu ir dar iki 8 savaičių nuo vaisto vartojimo pabaigos turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą. Jei, nepaisant šių priemonių, manote, kad galėjote pastoti, pasitarkite su gydytoju **prieš** gerdama kitą Afinitor dozę.

Žindymo laikotarpis

Afinitor gali pakenkti krūtimi maitinamam Jūsų kūdikiui. Gydymo laikotarpiu žindyti negalima. Jei žindote, pasakykite gydytojui ir 2 savaites po paskutinės Afinitor dozės pavartojimo.

Moterų vaisingumas

Kai kurioms pacientėms, vartojusioms Afinitor, pastebėtas mėnesinių nebuvimas (amenorėja).

Afinitor gali turėti įtakos moterų vaisingumui. Pasitarkite su gydytoju, jeigu norite susilaukti vaikų.

Vyrų vaisingumas

Afinitor gali pakenkti vyrų vaisingumui. Pasitarkite su gydytoju, jeigu planuojate būti tėvu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei jaučiatės neįprastai pavargęs (nuovargis yra labai dažnas šalutinis poveikis), vairuokite ar valdykite mechanizmus ypač atsargiai.

Afinitor sudėtyje yra laktozės

Afinitor sudėtyje yra laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Afinitor

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 10 mg, geriama vieną kartą per parą. Gydytojas pasakys, kiek Afinitor tablečių turite gerti.

Jei yra kepenų sutrikimų, gydytojas gali pradėti Jus gydyti mažesne Afinitor doze (2,5, 5 ar 7,5 mg per parą).

Jei Afinitor vartojimo metu patirsite tam tikrą šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti vaisto dozę arba trumpam ar visam laikui nutraukti gydymą Afinitor.

Afinitor vartokite kartą per parą, kasdien maždaug tokiu pačiu metu, valgant arba nevalgant.

Afinitor tabletę (-es) nurykite sveiką (-as), užgeriant stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti ar smulkinti.

Ką daryti pavartojus per didelę Afinitor dozę?

- Jei išgėrėte per didelę Afinitor dozę ar kas nors kitas atsitiktinai išgėrė Jūsų tablečių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba tiesiai į ligoninę, nes gali reikėti skubaus gydymo.
- Pasiimkite su savimi vaisto pakuotės dėžutę ir šį lapelį, kad gydytojas žinotų, ko buvo išgerta.

Pamiršus pavartoti Afinitor

Jei praleidote dozę, kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

Nustojus vartoti Afinitor

Nenutraukite Afinitor vartojimo, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

NUTRAUKITE Afinitor vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų bet kuris toliau nurodytas alerginės reakcijos požymis:

- apsunkintas kvėpavimas ar rijimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- stiprus odos niežėjimas su raudonais išbėrimais arba iškilimais.

Sunkus Afinitor šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Padidėjusi kūno temperatūra, šaltkrėtis (infekcijos požymiai).
- Karščiavimas, kosulys, apsunkintas kvėpavimas, švokštimas (plaučių uždegimo, dar vadinamo pneumonitu, požymiai).

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Stiprus troškulys, gausus šlapinimasis, sustiprėjęs apetitas ir sumažėjęs kūno svoris, nuovargis (diabeto požymiai).
- Kraujavimas (hemoragija), pavyzdžiui, iš žarnų sienelės.
- Smarkiai sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis (inkstų nepakankamumo požymiai).

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- Karščiavimas, odos išbėrimas, sąnarių skausmas ir uždegimas, taip pat nuovargis, apetito netekimas, pykinimas, gelta (odos pageltimas), viršutinės kairiosios pilvo srities skausmas, šviesios išmatos, tamsios spalvos šlapimas (gali būti hepatito B suaktyvėjimo požymiai).
- Dusulys, apsunkintas kvėpavimas atsigulus, pėdų ir kojų patinimas (širdies nepakankamumo požymiai).
- Vienos kojos, paprastai blauzdos, patinimas ir (arba) skausmas, pažeistos srities paraudimas ir karštesnė oda (kraujo krešulio sukkelto kojų kraujagyslių (venų) nepraeinamumo požymiai).
- Staiga atsiradęs dusulys, krūtinės ląstos skausmas ar kraujo atkosėjimas (galimi plaučių embolijos, t. y., būklės, kuri pasireiškia užsikimšus vienai ar kelioms plaučių arterijoms, požymiai).
- Smarkiai sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, kojų patinimas, sumišimo pojūtis, nugaros skausmas (ūminio inkstų nepakankamumo požymiai).
- Išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, apsunkintas kvėpavimas ar rijimas, galvos svaigimas (sunkios alerginės reakcijos, dar vadinamos padidėjusio jautrumo reakcija, požymiai).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

- Dusulys ar pagreitėjęs alsavimas (ūminio kvėpavimo distreso sindromo požymiai).

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių šalutinių poveikių, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui, kadangi tai gali turėti gyvybei gresiančių pasekmių.

Kitoks galimas Afinitor šalutinis poveikis:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija).
- Apetito netekimas.
- Pakitęs skonio pojūtis.
- Galvos skausmas.
- Kraujavimas iš nosies.
- Kosulys.
- Burnos išopėjimas.
- Diskomfortas pilve, įskaitant šleikštulį (pykinimą) ar viduriavimą.
- Odos išbėrimas.
- Niežulys.
- Silpnumo ar nuovargio pojūtis.
- Nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, odos blyškumas, sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių kiekio (mažakraujystės) požymiai.
- Rankų, plaštakų, pėdų, čiurnų ar kitų kūno sričių patinimas (edemos požymiai).
- Sumažėjęs kūno svoris.
- Padidėjęs lipidų (riebalų) kiekis kraujyje (hipercholesterolemija).

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 10)

- Savaiminis kraujavimas ar mėlynių susidarymas (sumažėjusio trombocitų skaičiaus, dar vadinamo trombocitopenija, požymiai).
- Dusulys.
- Troškulys, sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis, tamsios spalvos šlapimas, sausa paraudusi oda, dirglumas (dehidracijos požymiai).
- Negalėjimas užmigti (nemiga).
- Galvos skausmas, svaigimas (padidėjusio kraujospūdžio, dar vadinamo hipertenzija, požymiai).
- Dalies arba visos rankos (įskaitant pirštus) arba kojos (įskaitant pirštus) patinimas, sunkumo pojūtis, ribotas judėjimas, diskomfortas (galimi limfedemos simptomai).
- Karščiavimas, gerklės skausmas, infekcijų sukeltos burnos opos (sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių kiekio, t. y., leukopenijos, limfopenijos ir (arba) neutropenijos, požymiai).
- Karščiavimas.
- Burnos, skrandžio ar žarnų gleivinių uždegimas.
- Burnos sausmė.
- Rėmuo (dispepsija).
- Vėmimas.
- Apsunkintas rijimas (disfagija).
- Pilvo skausmas.
- Spuogai (aknė).
- Delnų ar padų išbėrimas ir skausmas (plaštakų-pėdų sindromas).
- Odos paraudimas (eritema).
- Sąnarių skausmas.
- Burnos skausmas.
- Mėnesinių sutrikimas, pavyzdžiui, nereguliarios mėnesinės.
- Padidėjęs lipidų (riebalų) kiekis kraujyje (hiperlipidemija, padidėjęs trigliceridų kiekis).
- Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (hipokalemija).
- Sumažėjęs fosfatų kiekis kraujyje (hipofosfatemija).
- Sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje (hipokalcemija).
- Sausa oda, odos lupimasis, odos pažeidimai.
- Nagų pažeidimai, nagų skilinėjimas.
- Nedidelis plikimas.
- Pakitę kepenų rodiklių kraujyje tyrimų rezultatai (padidėję alanino ir aspartato aminotransferazių aktyvumas).
- Pakitę inkstų rodiklių kraujyje tyrimų rezultatai (padidėjęs kreatinino kiekis).
- Patinę akių vokai.
- Baltymas šlapime.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 100)

- Silpnumas, savaiminis kraujavimas ar mėlynių susidarymas ir dažnos infekcijos, pasireiškiančios tokiais požymiais, kaip karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos išopėjimas (sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio, dar vadinamo pancitopenija, požymiai).
- Skonio pojūčio netekimas.
- Kraujo atkosėjimas.
- Mėnesinių sutrikimas, pavyzdžiui, mėnesinių nebuvimas (amenorėja).
- Dažnesnis šlapinimasis dieną.
- Krūtinės ląstos skausmas.
- Sutrikęs žaizdų gijimas.
- Karščio pylimas.
- Išskyros iš akių su niežėjimu ir paraudimu, paraudusios ar raudonos akys (konjunktyvitas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 asmeniui iš 1 000)

- Nuovargis, dusulys, galvos svaigimas, blyški oda (sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus, kurį galima sukelti tikrąja raudonųjų kraujo ląstelių aplazija vadinama mažakraujystė, požymiai).

- Veido, aplink akis esančių sričių, burnos bei burnos gleivinės ir (arba) gerklės, taip pat liežuvio patinimas ir apsunkintas kvėpavimas ar rijimas (dar vadinama angioneurozine edema), tai gali būti alerginės reakcijos požymiai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Reakcija ankstesnės spindulinės terapijos vietoje, pvz., odos paraudimas ar plaučių uždegimas (vadinamas radiacijos sugrįžimo sindromas).
- Pasunkėję spindulinio gydymo šalutiniai poveikiai.

Jeigu šie nurodyti šalutiniai reiškiniai tampa sunkiais, pasakykite apie tai gydytojui ir (arba) vaistininkui. Daugelis šalutinių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir paprastai išnyks, jeigu gydymas Jums bus kelioms dienoms nutrauktas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą

5. Kaip laikyti Afinitor

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
- Lizdinę plokštelę atidarykite prieš pat vartojant tabletes.
- Pastebėjus, kad pakuotė pažeista arba yra vaisto gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Afinitor sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra everolimuzas.
 - Kiekvienoje Afinitor 2,5 mg tabletėje yra 2,5 mg everolimuzo.
 - Kiekvienoje Afinitor 5 mg tabletėje yra 5 mg everolimuzo.
 - Kiekvienoje Afinitor 10 mg tabletėje yra 10 mg everolimuzo.
- Pagalbinės medžiagos yra butilhidroksitoluenas, magnio stearatas, laktozė monohidratas, hipromeliozė, A tipo krospovidonas ir bevandenė laktozė.

Afinitor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Afinitor 2,5 mg tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos. Vienoje pusėje įspausta „LCL“, kitoje „NVR“.

Afinitor 5 mg tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos pailgos. Vienoje pusėje įspausta „5“, kitoje „NVR“.

Afinitor 10 mg tabletės yra baltos ar šiek tiek gelsvos, pailgos. Vienoje pusėje įspausta „UHE“, kitoje „NVR“.

Afinitor 2,5 mg yra tiekiamas lizdinėse plokštelėse po 30 arba 90 tablečių.

Afinitor 5 mg ir Afinitor 10 mg yra tiekiamas lizdinėse plokštelėse po 10, 30 arba 90 tablečių.

Jūsų šaliai gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>