

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 2,5 mg tabletes

Afinitor 5 mg tabletes

Afinitor 10 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Afinitor 2,5 mg tabletes

Viena tablete satur 2,5 mg everolima (*everolimusum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena tablete satur 74 mg laktozes.

Afinitor 5 mg tabletes

Viena tablete satur 5 mg everolima (*everolimusum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena tablete satur 149 mg laktozes.

Afinitor 10 mg tabletes

Viena tablete satur 10 mg everolima (*everolimusum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Viena tablete satur 297 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Afinitor 2,5 mg tabletes

Baltas vai viegli iedzeltenas, iegarenas tabletes, aptuveni 10,1 mm garas un 4,1 mm platas, ar slīpi nošķeltu malu un bez dalījuma līnijas. Tabletēm vienā pusē ir gravējums "LCL", bet otrā – "NVR".

Afinitor 5 mg tabletes

Baltas vai viegli iedzeltenas, iegarenas tabletes, aptuveni 12,1 mm garas un 4,9 mm platas, ar slīpi nošķeltu malu un bez dalījuma līnijas. Tabletēm vienā pusē ir gravējums "5", bet otrā – "NVR".

Afinitor 10 mg tabletes

Baltas vai viegli iedzeltenas, iegarenas tabletes, aptuveni 15,1 mm garas un 6,0 mm platas ar slīpi nošķeltu malu un bez dalījuma līnijas. Tabletēm vienā pusē ir gravējums "UHE", bet otrā – "NVR".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hormonu receptoru pozitīvs progresējošs krūts vēzis

Afinitor ir indicēts hormonu receptoru pozitīva, HER2/neu negatīva progresējoša krūts vēža ārstēšanai kombinācijā ar eksemestānu sievietēm pēcmenopauzes periodā bez simptomātiskas iekšējo orgānu slimības pēc recidīva vai progresijas, kas seko nesteroida aromatāzes inhibitora lietošanai.

Aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji

Afinitor ir indicēts nerezecējamu vai metastātisku augsti vai mēreni diferencētu aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnu audzēju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību.

Kuņģa-zarnu trakta vai plaušu neuroendokrīnie audzēji

Afinitor ir indicēts nerezecējamu vai metastātisku augsti diferencētu (1. vai 2. pakāpes) kuņģa-zarnu trakta vai plaušu nefunkcionējošu neuroendokrīnu audzēju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu slimību (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru šūnu karcinoma

Afinitor indicēts pacientiem ar progresējošu nieru šūnu karcinomu, kuriem slimība turpinājusi progresēt VEGF mērķterapijas laikā vai pēc tās.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Afinitor drīkst uzsākt un uzraudzīt ārsts ar pretvēža zāļu lietošanas pieredzi.

Devas

Dažādām lietošanas shēmām Afinitor ir pieejams 2,5 mg, 5 mg un 10 mg tablešu veidā.

Ieteicamā deva ir 10 mg everolima vienu reizi dienā. Terapija jāturpina, kamēr vien tā sniedz klīnisku ieguvumu, vai līdz brīdim, kad rodas nepieņemams toksicitāte.

Ja pacients aizmirsis lietot devu, viņš nedrīkst lietot papildu devu, bet viņam jālieto nākamā ordinētā deva kā parasti.

Devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību dēļ

Smagu un/vai nepanesamu iespējamu nevēlamu blakusparādību gadījumā var būt nepieciešama devas samazināšana un/vai ārstēšanas ar Afinitor īslaicīga pārtraukšana. Parasti 1. pakāpes nevēlamo blakusparādību gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama. Ja nepieciešama devas samazināšana, ieteicamā deva ir 5 mg dienā, un tā nedrīkst būt mazāka par 5 mg dienā.

1. tabulā apkopoti ieteikumi devas pielāgošanai specifisku nevēlamu blakusparādību gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteikumi Afinitor devas pielāgošanai

Nevēlamā blakusparādība	Smaguma pakāpe¹	Afinitor devas pielāgošana
Neinfekciozs pneimonīts	2. pakāpe	Apsvērt iespēju pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā. Pārtraukt ārstēšanu, ja 4 nedēļu laikā nenotiek atveseļošanās
	3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Apsvērt iespēju atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā. Ja atkārtoti attīstās 3. pakāpes toksicitāte, apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu
Stomatīts	2. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Atsākt ārstēšanu ar tādu pašu devu. Ja 2. pakāpes stomatīts atkārtojas, pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā.
	3. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu
Citas nehematoloģiskas toksiskas parādības (izņemot ar vielmaiņu saistītās blakusparādības)	2. pakāpe	Ja toksicitāte ir panesama, tad devas pielāgošana nav nepieciešama. Ja toksicitāte kļūst nepanesama, īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Atsākt ārstēšanu ar tādu pašu devu. Ja 2. pakāpes toksicitāte atkārtojas, tad īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā
	3. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei. Apsvērt iespēju atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā. Ja atkārtoti attīstās 3. pakāpes toksicitāte, apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu
Ar vielmaiņu saistītās blakusparādības (piemēram, hiperglikēmija, dislipidēmija)	2. pakāpe	Devas pielāgošana nav nepieciešama
	3. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu. Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu
Trombocitopēnija	2. pakāpe (<75, ≥50x10 ⁹ /l)	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei (≥75x10 ⁹ /l). Atsākt ārstēšanu ar tādu pašu devu
	3. un 4. pakāpe (<50x10 ⁹ /l)	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤1. pakāpei (≥75x10 ⁹ /l). Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā

Neitropēnija	2. pakāpe ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Devas pielāgošana nav nepieciešama
	3. pakāpe (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei ($\geq 1 \times 10^9/l$). Atsākt ārstēšanu ar tādu pašu devu
	4. pakāpe ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei ($\geq 1 \times 10^9/l$). Atsākt ārstēšanu ar 5 mg dienā
Febrila neitropēnija	3. pakāpe	Īslaicīgi pārtraukt lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz ≤ 2 . pakāpei ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) un nav drudža. ārstēšanu lietošanu ar 5 mg dienā
	4. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu
¹ Pakāpes noteiktas pamatojoties uz Nacionālā vēža institūta (<i>National Cancer Institute – NCI</i>) Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE</i>) v3.0		

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

- Viegli aknu darbības traucējumi (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) – ieteicamā deva ir 7,5 mg dienā.
- Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) – ieteicamā deva ir 5 mg dienā.
- Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) – Afinitor ir ieteicams tikai tad, ja vēlamais ieguvums atsver risku. Šajā gadījumā nedrīkst pārsniegt devu 2,5 mg dienā.

Ja ārstēšanas laikā mainās pacienta aknu stāvoklis (pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), deva ir jāpielāgo (skatīt arī 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Afinitor drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Afinitor jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā noteiktā laikā katru dienu konsekventi kopā ar pārtiku vai bez tās (skatīt 5.2. apakšpunktu). Afinitor tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem rapamicīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neinfekciozs pneimonīts

Neinfekciozs pneimonīts ir visu rapamicīna atvasinājumu, tai skaitā everolima, blakusparādība. Pacienti, kuri lieto Afinitor, bieži ziņoti neinfekcioza pneimonīta (tai skaitā intersticiālas plaušu slimības) gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži gadījumi bijuši smagi, un retos gadījumos bijis letāls iznākums. Neinfekcioza pneimonīta diagnoze jāapsver pacientiem, kuriem ir nespecifiskas elpošanas sistēmas traucējumu pazīmes un simptomi, piemēram, hipoksija, izsvīdums pleiras dobumā, klepus vai elpas trūkums, un ar atbilstošu izmeklējumu palīdzību izslēgta infekcijas, audzēja un citu nemedicīnisku cēloņu diagnoze. Neinfekcioza pneimonīta diferenciāldiagnostikā jāizslēdz oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneimonija (PJP/PCP) (skatīt zemāk „Infekcijas”). Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par visiem elpošanas traucējumu simptomiem, kas ir radušies no jauna vai pasliktinājušies.

Pacienti, kuriem radušās izmaiņas radioloģiskos izmeklējumos, kas liecina par neinfekciozu pneimonītu, un ir daži simptomi vai to vispār nav, Afinitor terapiju var turpināt, nepielāgojot devu. Ja simptomi ir vidēji smagi (2. pakāpes) vai smagi (3. pakāpes), var būt indicēta kortikosteroīdu lietošana, līdz klīniskie simptomi uzlabojas.

Pacienti, kuriem neinfekcioza pneimonīta ārstēšanai nepieciešams lietot kortikosteroīdus, var apsvērt PJP/PCP profilaksi.

Infekcijas

Everolimam piemīt imūno sistēmu nomācošas īpašības, un tā lietošana pacientiem var radīt noslieci uz bakteriālu, sēnīšu, vīrusu vai protozoju infekciju, tai skaitā oportūnistisku patogēnu infekciju, rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri lieto Afinitor, novērotas vietējas un vispārējas infekcijas, tai skaitā vidū pneimonija, citas baktēriju infekcijas, invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, aspergiloze, kandidoze vai PJP/PCP un vīrusu infekcijas, tai skaitā B hepatīta vīrusa reaktivācija. Dažos gadījumos šīs infekcijas slimības bijušas smagas (piemēram, izraisījušas sepsi, elpošanas un aknu mazspēju), un atsevišķos gadījumos letālas.

Lietojot Afinitor, ārstiem un pacientiem jāapzinās paaugstinātais infekciju risks. Pirms uzsākt terapiju ar Afinitor, iepriekš diagnosticētas infekcijas atbilstoši jāārstē un infekcijām jābūt pilnībā izārstētām. Afinitor lietošanas laikā jāievēro piesardzība attiecībā uz infekcijas simptomiem un pazīmēm: ja diagnosticēta infekcija, nekavējoties jāuzsāk atbilstoša terapija un jāapsver iespēja pārtraukt vai atcelt ārstēšanu ar Afinitor.

Ja noteikta invazīvas sistēmiskas sēnīšu infekcijas diagnoze, ārstēšana ar Afinitor nekavējoties un pilnīgi jāpārtrauc un pacientiem jāuzsāk atbilstoša pretsēnīšu terapija.

Pacienti, kuri lietojuši everolimu, ir ziņots par PJP/PCP gadījumiem, dažiem ar letālu iznākumu. PJP/PCP var būt saistīta ar vienlaicīgu kortikosteroīdu vai citu imūnsupresīvu līdzekļu lietošanu. Kortikosteroīdu vai imūnsupresīvu līdzekļu lietošanas gadījumā jāapsver PJP/PCP profilakse.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Everolima lietošanas laikā novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, ko pavadīja simptomi tai skaitā, bet ne tikai, anafilakse, aizdusa, pietvīkums, sāpes krūtīs vai angioneirotiskā tūska (piemēram, mēles vai elpceļu tūska ar vai bez elpošanas traucējumiem) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem

Pacienti, kuru ārstēšanā vienlaicīgi izmanto AKE inhibitoru (piemēram, ramiprilu) var būt palielināts angioneirotiskās tūskas risks (piemēram, elpceļu vai mēles tūska ar vai bez elpošanas traucējumiem) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Stomatīts

Stomatīts, tajā skaitā čūlas mutes dobumā un mutes dobuma mukozīts, ir visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība ar Afinitor ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pārsvārā stomatīts rodas terapijas pirmajās 8 nedēļās. Vienas grupas pētījums pacientēm pēcmenopauzes periodā ar krūts vēzi, kuras ārstētas ar Afinitoru un eksemestānu, liecināja, ka spirtu nesaturošs kortikosteroīdu šķīdums iekšķīgai lietošanai, ko lietoja kā mutes skalojamo līdzekli pirmajās 8 terapijas nedēļās, var samazināt stomatīta sastopamību un smaguma pakāpi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ stomatīta ārstēšana var ietvert profilaktisku un/vai terapeitisku lokālu līdzekli, piemēram, spirtu nesaturoša kortikosteroīdu šķīduma iekšķīgai lietošanai izmantošanu mutes skalojamā līdzekļa veidā. Tomēr ir jāizvairās no spirtu saturošu līdzekļu, ūdeņraža peroksīda, joda un timiāna atvasinājumu lietošanas, jo tie var pastiprināt šīs blakusparādības. Ieteicama sēnīšu infekcijas kontrole un tās ārstēšana, īpaši pacientiem, kurus ārstē ar steroīdus saturošām zālēm. Pretsēnīšu līdzekļu lietošana nav ieteicama, ja vien nav noteikta sēnīšu infekcijas diagnoze (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru mazspējas gadījumi

Ziņots par nieru mazspējas (tai skaitā akūtas nieru mazspējas) gadījumiem, kas dažreiz bija letāli, pacientiem, kuri tika ārstēti ar Afinitor (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ jākontrolē nieru darbība, it īpaši, ja pacientiem ir papildus riska faktori, kas var veicināt nieru darbības traucējumus.

Laboratoriskie izmeklējumi un uzraudzība

Nieru darbība

Ziņots par parasti vieglu kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā un proteīnūriju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Afinitor terapijas uzsākšanas un turpmāk periodiski ieteicama nieru darbības kontrole, tai skaitā atlieku slāpekļa daudzuma noteikšana asinīs, olbaltumvielu noteikšana urīnā vai kreatinīna līmeņa noteikšana serumā.

Glikozes līmenis asinīs

Ziņots par hiperglikēmijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Afinitor terapijas uzsākšanas un turpmāk periodiski ieteicama glikozes līmeņa kontrole serumā tukšā dūšā. Lietojot Afinitor kopā ar zālēm, kas var izraisīt hiperglikēmiju, ieteicama biežāka kontrole. Ja iespējams, pirms Afinitor lietošanas uzsākšanas pacientam jāpanāk optimāla glikēmijas kontrole.

Lipīdu līmenis asinīs

Ziņots par dislipidēmiju (tai skaitā hiperholesterinēmiju un hipertrigliceridēmiju). Pirms ārstēšanas ar Afinitor uzsākšanas un turpmāk periodiski ieteicama arī holesterīna un triglicerīdu līmeņa kontrole asinīs, kā arī ārstēšana ar piemērotu medikamentozu terapiju.

Hematoloģiskie rādītāji

Ziņots par pazemināta hemoglobīna līmeņa, kā arī samazināta limfocītu, neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Afinitor terapijas uzsākšanas un turpmāk periodiski ieteicama pilnas asinsainas kontrole.

Funkcionējoši karcinoīdie audzēji

Randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru klīniskajā pētījumā pacientiem ar funkcionējošiem karcinoīdajiem audzējiem salīdzināja ārstēšanu ar Afinitor kopā ar depo formas oktreotīdu un ārstēšanu ar placebo kopā ar depo formas oktreotīdu. Primārais mērķa kritērijs (dzīvildze bez slimības progresēšanas [*progression-free-survival* – *PFS*]) pētījumā netika sasniegts, un kopējās dzīvildzes (*overall survival* – *OS*) starpposma analīzes skaitliskie rezultāti bija labāki placebo kopā ar depo formas oktreotīdu terapijas grupā. Līdz ar to Afinitor drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar funkcionējošiem karcinoīdajiem audzējiem, nav pierādīti.

Prognostiskie faktori kuņģa-zarnu trakta vai plaušu neiroendokrīno audzēju gadījumā

Pirms ārstēšanas ar Afinitor uzsākšanas pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta vai plaušu nefunkcionējošiem neiroendokrīniem audzējiem un labiem sākotnējiem prognostiskiem faktoriem (piemēram, ileum kā audzēja sākotnējās izcelsmes vieta un normāli hromogranīna A rādītāji vai arī nav skarti kauli), individuāli jāizvērtē ieguvums un risks. Pacientu apakšgrupā, kurā audzēja primārā lokalizācija ir ileum, ziņots par *PFS* ieguvuma ierobežotiem pierādījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Jāizvairās no Afinitor lietošanas kopā ar CYP3A4 un/vai daudzāžu izvadīšanas sūkņa P-glikoproteīna (PgP) inhibitoriem un induktoriem. Ja nav iespējams izvairīties no lietošanas kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 un/vai PgP inhibitoriem vai induktoriem, rūpīgi jānovēro pacienta klīniskais stāvoklis. Jāapsver Afinitor devas pielāgošana, pamatojoties uz sagaidāmo AUC (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4/PgP inhibitoriem ievērojami paaugstina everolima koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šobrīd nav pietiekamu datu, lai dotu ieteikumus par devām šajā situācijā. Tādēļ Afinitor lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem inhibitoriem nav ieteicama.

Ja Afinitor tiek lietots kopā ar perorāli lietotiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu, jāievēro piesardzība zāļu mijiedarbību riska dēļ. Ja Afinitor tiek lietots kopā ar CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu (piemēram, pimoizīds, terfenadīns, astemizols, cisapriīds, kvinidīns vai melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumi), pacienti jākontrolē, vai nerodas nevēlamās blakusparādības, kas ir aprakstītas perorāli lietojamu CYP3A4 substrātu zāļu aprakstā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Everolima iedarbība bija lielāka pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Afinitor pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ieteicams tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver risku (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Šobrīd nav pieejami dati par drošumu vai efektivitāti, lai pamatotu devas pielāgošanas ieteikumus nevēlamo blakusparādību novēršanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Vakcinācija

Afinitor terapijas laikā jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Brūču dzīšanas traucējumi ir rapamicīna atvasinājumu klases, tai skaitā everolima, blakusparādība. Lietojot Afinitor perikīrurgiskajā periodā, jāievēro piesardzība.

Staru terapijas komplikācijas

Ir ziņots par nopietnām un smagām staru terapijas reakcijām (piemēram, radiācijas ezofagītu, radiācijas pneimonītu un starojuma ādas traumu), ieskaitot letālus gadījumus, lietojot everolimu staru terapijas laikā vai neilgi pēc tās. Pacientiem, kuri lieto everolimu ciešā saistībā ar staru terapiju, jāievēro piesardzība staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās dēļ.

Turklāt ir ziņots par staru terapijas atcelšanas sindromu (STAS) pacientiem, kas bija saņēmuši staru terapiju pirms everolima lietošanas uzsākšanas. STAS gadījumā jāapsver everolima terapijas pārtraukšana vai izbeigšana.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Everolims ir CYP3A4 substrāts, kā arī PgP substrāts un vidēji spēcīgs inhibitors. Tādēļ everolima uzsūkšanos un sekojošo elimināciju var ietekmēt zāles, kas ietekmē CYP3A4 un/vai PgP. *In vitro* everolims ir konkurējošs CYP3A4 inhibitors un jaukts CYP2D6 inhibitors.

Zināmā un teorētiski iespējamā mijiedarbība ar atsevišķiem CYP3A4 un PgP inhibitoriem un induktoriem uzskaitīta zemāk 2. tabulā.

CYP3A4 un PgP inhibitori, kas paaugstina everolima koncentrāciju

Vielas, kas ir CYP3A4 vai PgP inhibitori, var paaugstināt everolima koncentrāciju asinīs, samazinot everolima metabolismu vai everolima izvadīšanu no zarnu šūnām.

CYP3A4 un PgP induktori, kas pazemina everolima koncentrāciju

Vielas, kas ir CYP3A4 vai PgP induktori, var pazemināt everolima koncentrāciju asinīs, pastiprinot tā metabolismu vai veicinot everolima izvadīšanu no zarnu šūnām.

2. tabula. Citu aktīvo vielu iedarbība uz everolimu

Aktīvo vielu iedalījums pēc mijiedarbības pakāpes	Mijiedarbība – everolima AUC/C _{max} izmaiņas Ģeometriskais vidējais rādītājs (novērotajās robežās)	Ieteikumi par zāļu vienlaicīgu lietošanu
Spēcīgi CYP3A4/PgP inhibitori		
Ketokonazols	AUC ↑15,3-reizes (robežas 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-reizes (robežas 2,6-7,0)	Afinitor lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem inhibitoriem nav ieteicama
Itrakonazols, posakonazols, vorikonazols	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma izteikta everolima koncentrācijas paaugstināšanās.	
Telitromicīns, klaritromicīns		
Nefazodons		
Ritonavīrs, atazanavīrs, sahinavīrs, darunavīrs, indinavīrs, nelfinavīrs		
Vidēji spēcīgi CYP3A4/PgP inhibitori		
Eritromicīns	AUC ↑4,4-reizes (robežas 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-reizes (robežas 0,9-3,5)	Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 vai PgP inhibitoriem, jāievēro piesardzība. Ja pacientiem nepieciešams lietot everolimu vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A4 vai PgP inhibitoru, jāapsver iespēja samazināt devu līdz 5 mg dienā vai 2,5 mg dienā. Tomēr nav klīnisko datu par šo devas pielāgošanu. Saistībā ar pacientu individuālajām īpašībām ieteicamā devas pielāgošana var nebūt optimāla visiem pacientiem, tāpēc nepieciešams rūpīgi kontrolēt blakusparādības (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Ja pārtrauc vidēji spēcīga inhibitora lietošanu, pirms sākotnējās Afinitor devas piemērošanas, ko izmantoja pirms vienlaicīgās lietošanas uzsākšanas, ieteicams ievērot zāļu izvadīšanas periodu no organisma 2-3 dienas (vidējais eliminācijas laiks visbiežāk lietotajiem vidēji spēcīgajiem inhibitoriem)
Imatinibs	AUC ↑ 3,7- reizes C _{max} ↑ 2,2- reizes	
Verapamils	AUC ↑3,5-reizes (robežas 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-reizes (robežas 1,3-3,8)	
Ciklosporīns iekšķīgai lietošanai	AUC ↑2,7-reizes (robežas 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-reizes (robežas 1,3-2,6)	
Kanabidiols (PgP inhibitors)	AUC ↑ 2,5-reizes C _{max} ↑ 2,5-reizes	
Flukonazols	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās	
Diltiazēms		
Dronedarons	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās	
Amprenavīrs, fosamprenavīrs	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās	
Greipfrūtu sula vai citi pārtikas produkti, kas ietekmē CYP3A4/PgP	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pastiprināšanās (iedarbība var variēt)	Jāizvairās no šīs kombinācijas lietošanas

Spēcīgi un vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori		
Rifampicīns	AUC ↓63% (robežas 0-80%) C _{max} ↓58% (robežas 10-70%)	Jāizvairās no Afinitor lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem. Ja pacientiem nepieciešams lietot everolimu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 induktoru, jāapsver iespēja palielināt Afinitor devu no 10 mg/dienā līdz 20 mg/dienā ar 5 mg vai mazāku intervālu 4. un 8. dienā pēc induktora lietošanas uzsākšanas. Paredzams, ka šī Afinitor deva nodrošinās AUC līmeni, kāds tiktu sasniegts bez lietošanas kopā ar induktoru. Tomēr nav pieejami klīniskie dati par šādu devas pielāgošanu. Ja ārstēšana ar spēcīgo induktoru tiek pārtraukta, pirms sākotnējās Afinitor devas piemērošanas, ko izmantoja pirms vienlaicīgās lietošanas uzsākšanas, ieteicams ievērot zāļu izvadīšanas periodu no organisma vismaz 3-5 dienas (pietiekams laiks, lai būtiski samazinātu enzīmu indukciju)
Deksametazons	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās	
Karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās	
Efavirenz, nevirapīns	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma iedarbības pavājināšanās	
Divšķautņu asinszāles preparāti (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pētījumi nav veikti. Sagaidāma izteikta iedarbības pavājināšanās	Ārstēšanas laikā ar everolimu nedrīkst lietot divšķautņu asinszāles preparātus

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var ietekmēt everolims

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumu rezultātiem, maz ticams, ka sistēmiskā koncentrācija, kas sasniegta pēc 10 mg dienas devas iekšķīgas lietošanas, izraisīs PgP, CYP3A4 un CYP2D6 inhibīciju. Tomēr nevar izslēgt CYP3A4 un PgP inhibīcijas iespējamību zarnu traktā. Mijiedarbības pētījuma rezultāti ar veselīgiem indivīdiem parādīja, ka vienlaicīgi lietojot perorālas midazolāma (jutīgs CYP3A substrāts) devas un everolimu, midazolāma C_{max} palielinājās par 25% un midazolāma AUC_(0-inf) par 30%. Šī ietekme var būt saistīta ar everolima izraisītu zarnu CYP3A4 inhibīciju. Tādēļ everolims var ietekmēt vienlaicīgi iekšķīgi lietoto CYP3A4 substrātu biopieejamību. Tomēr klīniski nozīmīga ietekme uz sistēmiski lietotu CYP3A4 substrātu iedarbību nav sagaidāma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Everolima lietošana vienlaicīgi ar depo formas oktreotīdu palielināja oktreotīda C_{min} ar ģeometriski vidējo rādītāju (everolims/placebo) par 1,47. Klīniski nozīmīga ietekme uz everolima atbildes reakcijas efektivitāti pacientiem ar progresējošiem neuroendokrīniem audzējiem nav pierādīta.

Everolima vienlaicīga lietošana kopā ar eksemestānu palielināja eksemestāna C_{min} un C_{2h} par attiecīgi 45% un 64%. Tomēr abās ārstēšanas grupās nebija atšķirību atbilstošos estradiola līmeņos līdzsvara koncentrācijā (4 nedēļas). Saistībā ar eksemestāna lietošanu netika novērota blakusparādību skaita palielināšanās pacientēm ar hormonu receptoru pozitīvu progresējošu krūts vēzi, kuras lieto kombināciju. Maz ticams, ka paaugstinātam eksemestāna līmenim ir ietekme uz drošumu un efektivitāti.

Vienlaicīga lietošana ar angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem

Pacientiem, kuru ārstēšanā vienlaicīgi izmanto AKE inhibitoru (piemēram, ramiprilu) var būt paaugstināts angioneirotiskās tūskas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vakcinācija

Afinitor terapija var ietekmēt organisma imūno atbildes reakciju pēc vakcinācijas, tādēļ terapijas laikā vakcinācija var būt mazāk efektīva. Afinitor terapijas laikā jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dzīvas vakcīnas ir, piemēram, intranazālā gripas, masalu, cūciņu, masaliņu, perorāla poliomiēlīta, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), dzeltenā drudža, vējbaku un TY21a vēdertīfa vakcīnas.

Staru terapija

Ir ziņots par staru terapijas toksicitātes pastiprināšanos pacientiem, kuri saņem everolimu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā everolima lietošanas laikā un 8 nedēļas pēc terapijas beigām jāizmanto augstas efektivitātes kontracepcijas metode (piemēram, perorālā, injekciju vai estrogēnus nesaturošu implantu hormonālā kontracepcijas metode, progesteronu saturoši kontracepcijas līdzekļi, histerektomija, olvadņu nosiešana, pilnīga atturēšanās, barjeras metodes, intrauterīna spirāle [IUS] un/vai sievietes/vīriešu sterilizācija). Vīriešu dzimuma pacientiem nevajadzētu aizliegt mēģinājumus radīt bērnus.

Grūtniecība

Dati par lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā embriotoksicitāti un fetotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Everolima lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai everolims izdalās cilvēka pienā. Taču žurkām everolims un/vai tā metabolīti viegli izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ sievietēm, kuras lieto everolimu, nevajadzētu barot bērnu ar krūti terapijas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Everolima spēja izraisīt vīriešu un sieviešu neauglību nav zināma, tomēr sievietēm novērota amenoreja (sekundāra amenoreja un citi menstruāciju traucējumi) un luteinizējošā hormona (LH)/folikulstimulējošā hormona (FSH) līdzsvara izmaiņas. Pamatojoties uz neklīniskām atradēm, everolima terapija var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Afinitor maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ja Afinitor terapijas laikā viņiem rodas nogurums.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Drošības profils pamatots ar apkopotajiem datiem par 2 879 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Afinitor vienpadsmit klīniskajos pētījumos, kas ietver piecus randomizētus, dubultmaskētus, placebo kontrolētus III fāzes pētījumus un sešus atklātus I un II fāzes pētījumus saistībā ar apstiprinātajām indikācijām.

Apkopotajos drošuma datos visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 1/10$) (dilstošā secībā) ir: stomatīts, izsitumi, nogurums, caureja, infekcijas, slikta dūša, samazināta ēstgriba, anēmija, garšas sajūtas traucējumi, pneimonīts, perifēra tūska, hiperglikēmija, astēnija, nieze, samazināta ķermeņa masa, hiperholesterinēmija, deguna asiņošana, klepus un galvassāpes.

Biežākās 3.-4. pakāpes blakusparādības (sastopamība no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) bija stomatīts, anēmija, hiperglikēmija, infekcijas, nogurums, caureja, pneimonīts, astēnija, trombocitopēnija, neitropēnija, aizdusa, proteīnūrija, limfopēnija, asiņošana, hipofosfatēmija, izsitumi, hipertensija, pneimonija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALT) līmenis, paaugstināts aspartātaaminotransferāzes (AST) līmenis un cukura diabēts. Pakāpes norādītas atbilstoši CTCAE 3.0 un 4.03 versijai.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Apvienotajā analīzē saistībā ar drošuma datu apkopojumu ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamības grupas ir norādītas 3. tabulā. Blakusparādības norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijām. Biežuma grupu pamatā ir šāda klasifikācija: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Infekcijas ^{a, *}
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Anēmija
Bieži	Trombocitopēnija, neitropēnija, leukopēnija, limfopēnija
Retāk	Pancitopēnija
Reti	Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba, hiperglikēmija, hiperholesterinēmija
Bieži	Hipertrigliceridēmija, hipofosfatēmija, cukura diabēts, hiperlipidēmija, hipokaliēmija, dehidratācija, hipokalciēmija
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes
Retāk	Garšas sajūtas zudums
Acu bojājumi	
Bieži	Acs plakstiņu tūska
Retāk	Konjunktivīts
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Sastrēguma sirds mazspēja

Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Asiņošana ^b , hipertensija, limfātiskā tūska ^g
Retāk	Pietvīkums, dziļo vēnu tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Pneimonīts ^c , deguna asiņošana, klepus
Bieži	Aizdusa
Retāk	Asins atkrēpošana, plaušu embolija
Reti	Akūts respiratorā distresa sindroms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Stomatīts ^d , caureja, slikta dūša
Bieži	Vemšana, sausa mute, sāpes vēderā, gļotādas iekaisums, sāpes mutes dobumā, dispepsija, disfāģija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Izsitumi, nieze
Bieži	Sausa āda, nagu bojājumi, viegla alopecija, akne, eritēma, onihoklāze, palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms, ādas lobīšanās, ādas bojājums
Reti	Angioneirotiskā tūska*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Artralģija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Proteinūrija*, paaugstināts kreatinīna līmenis, nieru mazspēja*
Retāk	Biežāka urinēšana dienas laikā, akūta nieru mazspēja*
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Bieži	Neregulāras menstruācijas
Retāk	Amenoreja*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Nogurums, astēnija, perifēra tūska
Bieži	Pireksija
Retāk	Nekardiālas sāpes krūtīs, traucēta brūču dzīšana
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Nav zināmi ^f	Staru terapijas atcelšanas sindroms, staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās
* Skatīt arī apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”. ^a Ietver visas „infekcijas un infestācijas” orgānu klases blakusparādības, tai skaitā (bieži) pneimoniju, urīnceļu infekciju; (retāk) bronhītu, <i>herpes zoster</i>, sepsi, abscesu un atsevišķus oportūnistisko infekciju gadījumus [piemēram, aspergiloze, kandidoze, PJP/PCP un B hepatīts (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)] un (reti) vīrusu izraisītu miokardītu. ^b Ietver dažāda veida asiņošanas gadījumus dažādās vietās, kas nav izdalīti atsevišķi. ^c Ietver (ļoti bieži) pneimonītu, (bieži) intersticiālu plaušu slimību, plaušu infiltrāciju un (reti) alveolāru plaušu asiņošanu, pulmonālu toksicitāti un alveolītu. ^d Ietver (ļoti bieži) stomatītu, (bieži) aftozu stomatītu, čūlu veidošanos mutes dobumā un uz mēles un (retāk) glosodīniju, glosītu. ^e Biežums pamatojas uz sieviešu vecumā no 10 līdz 55 gadiem skaitu apkopotajos datos. ^f Nevēlamās blakusparādības, kas noteiktas pēcreģistrācijas periodā. ^g Blakusparādība tika noteikta, pamatojoties uz pēcreģistrācijas ziņojumiem. Biežums tika noteikts, pamatojoties uz onkoloģisko pētījumu drošuma apkopojumu.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemtajos spontānajos ziņojumos everolima lietošana saistīta ar smagu B hepatīta vīrusa reaktivāciju, tai skaitā ar letālu iznākumu. Imūnsupresijas periodā infekcijas reaktivācija ir paredzama blakusparādība.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemtajos spontānajos ziņojumos everolima lietošana bija saistīta ar nieru mazspējas (tai skaitā ar letālu iznākumu) un proteīnūrijas gadījumiem. Ieteicams kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemtajos spontānajos ziņojumos everolima lietošana bija saistīta ar amenorejas (sekundāra amenoreja un citi menstruāciju traucējumi) gadījumiem.

Klīniskajos pētījumos un spontānos pēcreģistrācijas periodā saņemtajos ziņojumos everolima lietošana bija saistīta ar PJP/PCP gadījumiem, daži ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemtajos spontānajos ziņojumos ziņots par angioedēmu, neatkarīgi no vienlaicīgas AKE inhibitoru lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Drošuma datu apkopojumā 37% pacientu, kuri ārstēti ar Afinitor, bija vecāki par ≥ 65 gadiem. Pacientu skaits, kuriem radās nevēlamas blakusparādības, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, bija lielāks pacientu grupā vecākiem par 65 gadiem (20%, salīdzinot ar 13%). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kas izraisīja ārstēšanas pārtraukšanu, bija pneimonīts (tai skaitā arī intersticiāla plaušu slimība), stomatīts, nogurums un aizdusa.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotā pārdozēšanas pieredze cilvēkiem nav pietiekama. Ievadītas atsevišķas devas līdz 70 mg, un akūtā panesamība to gadījumā bijusi pieņemama. Visos pārdozēšanas gadījumos jāuzsāk vispārēja uzturoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EG02

Darbības mehānisms

Everolims ir selektīvs mTOR (rapamicīna mērķa receptors zīdītājiem) inhibitors. mTOR ir galvenā serīna-treonīna kināze, kuras aktivitāte vairumā cilvēka vēža gadījumu tiek regulēta. Everolims saistās ar intracelulāro proteīnu FKBP-12, veidojot kompleksu, kas savukārt inhibē mTOR kompleksa-1 (mTORC1) aktivitāti. mTORC1 signālu pārvades inhibīcija kavē proteīnu translāciju un sintēzi, samazinot S6 ribosomālās proteīnkināzes (S6K1) aktivitāti un eikariotiskā prolongācijas faktora 4E-saistīšanās proteīna (4EBP-1), kas regulē šūnas ciklā iesaistīto proteīnu darbību, angiogēnēzi un glikolīzi. Tiek uzskatīts, ka S6K1 fosforilē estrogēna receptora domēna 1 aktivācijas funkciju, kas ir atbildīga par ligandneatkarīgu receptora aktivāciju. Everolims pazemina asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF– *vascular endothelial growth factor*) līmeni, kas stimulē audzēja angiogēnēzes procesus. Everolims ir spēcīgs audzēja šūnu, endotēlija šūnu, fibroblastu un ar asinsvadiem saistītu gludo muskuļu šūnu augšanas un dalīšanās inhibitors un pierādīts, ka *in vitro* un *in vivo* everolims inhibē glikolīzi norobežotos audzējos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hormonu receptoru pozitīvs progresējošs krūts vēzis

BOLERO-2 (pētījums CRAD001Y2301) randomizēts, dubultakls, daudzcentru III fāzes pētījums par Afinitor + eksemestāns salīdzinājumā ar placebo + eksemestāns tika veikts sievietēm pēcmenopauzes periodā ar hormonu receptoru pozitīvu, HER2/neu negatīvu progresējošu krūts vēzi pēc recidīva vai progresēšanas pēc iepriekšējas terapijas ar letrozolu vai anastrozolu. Randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz dokumentētu jutību pret iepriekšējo hormonālo terapiju un iekšējo orgānu metastāžu esamību. Jutība pret iepriekšējo hormonālo terapiju tika definēta kā (1) dokumentēts klīniskais ieguvums (pilnīga atbildes reakcija [PA], daļēja atbildes reakcija [DA], stabila slimība ≥ 24 nedēļas) no vismaz vienas hormonālas terapijas progresēšanas laikā vai (2) vismaz 24 mēneši adjuvantas hormonālas terapijas pirms recidīva.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*; PFS), kas novērtēta, izmantojot RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji norobežotu audzēju gadījumā), pamatojoties uz pētnieka (vietēja radiologa) novērtējumu. Papildu PFS analīzes pamatojās uz neatkarīgu centralizētu radioloģisku pārskatu.

Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS), objektīvais atbildes reakcijas rādītājs, klīniska ieguvuma rādītājs, lietošanas drošums, izmaiņas dzīves kvalitātē [*in Quality of Life – (QoL)*] un laiks līdz tiek konstatēta ECOG funkcionālā stāvokļa (ECOG PS; *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) pasliktināšanās.

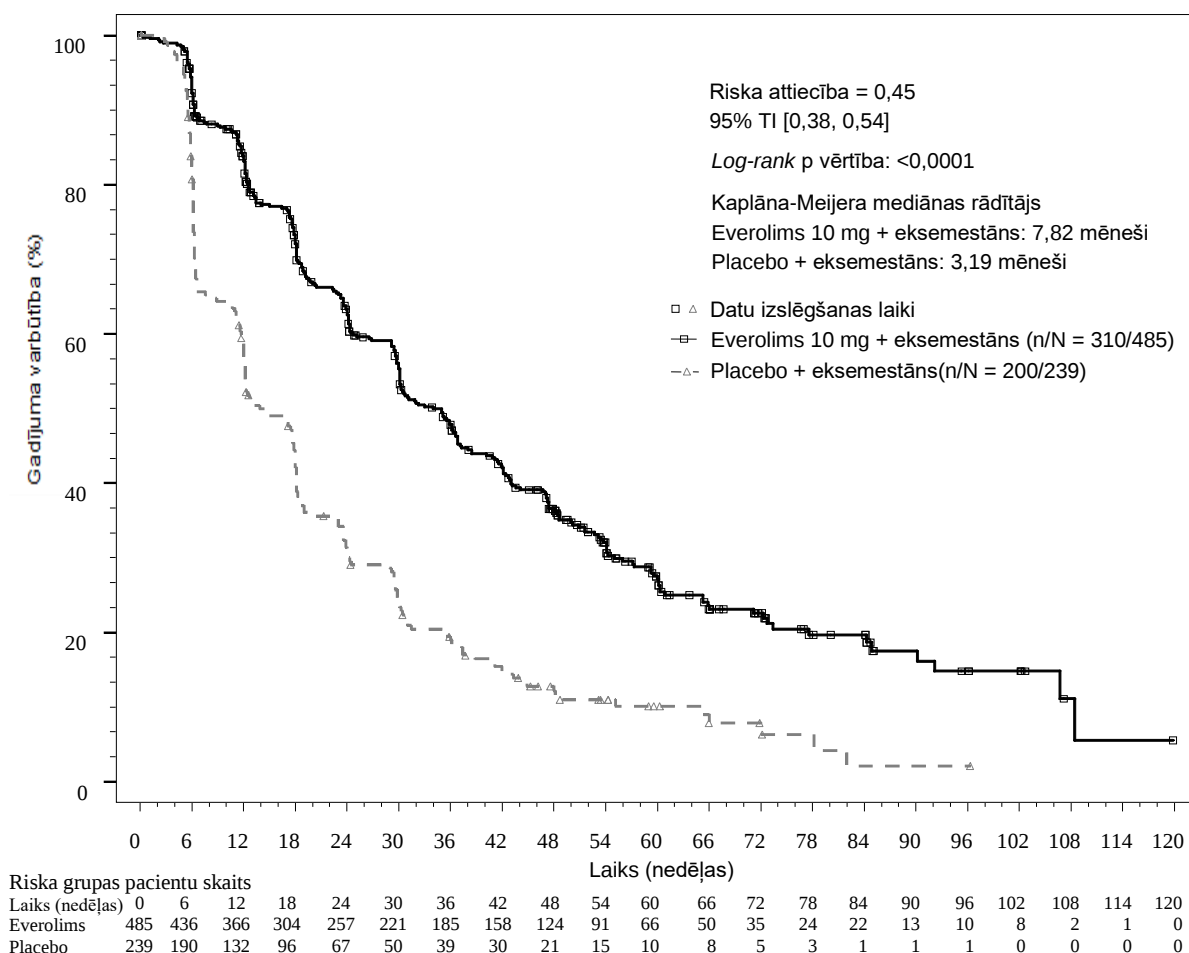
Kopumā 724 pacienti bija randomizēti attiecībā 2:1 vai nu kombinācijas everolims (10 mg dienā) + eksemestāns (25 mg dienā) (n=485), vai placebo + eksemestāns (25 mg dienā) (n=239) terapijas grupā. Galīgās OS analīzes brīdī ārstēšanas ar everolimu ilguma mediāna bija 24,0 nedēļas (intervāls 1,0-199,1 nedēļas). Ārstēšanas ilguma ar eksemestānu mediāna bija lielāka everolims + eksemestāns grupā: 29,5 nedēļas (1,0-199,1), salīdzinot ar 14,1 nedēļām (1,0-156,0) placebo + eksemestāns grupā.

Efektivitātes rezultāti attiecībā uz primāro mērķa kritēriju bija iegūti PFS galīgajā analīzē (skatīt 4. tabulu un 1. attēlu). Pacienti placebo + eksemestāns terapijas grupā slimības progresēšanas gadījumā nemainīja terapiju uz everolimu.

4. tabula. BOLERO-2 efektivitātes rezultāti

Analīze	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Riska attiecība	p vērtība
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)				
Pētnieka radioloģiskais pārskats	7,8 (no 6,9 līdz 8,5)	3,2 (no 2,8 līdz 4,1)	0,45 (no 0,38 līdz 0,54)	<0,0001
Neatkarīgs radioloģiskais pārskats	11,0 (no 9,7 līdz 15,0)	4,1 (no 2,9 līdz 5,6)	0,38 (no 0,31 līdz 0,48)	<0,0001
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)				
Vidējā kopējā dzīvildze	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Labākā kopējā atbildes reakcija (%) (95% TI)				
Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs ^b	12,6% (9,8 līdz 15,9)	1,7% (0,5 līdz 4,2)	Nav piemērojams ^d	<0,0001 ^e
Klīniskā ieguvuma rādītājs ^c	51,3% (46,8 līdz 55,9)	26,4% (20,9 līdz 32,4)	Nav piemērojams ^d	<0,0001 ^e
^a Kopā ar eksemestānu. ^b Objektīvais atbildes reakcijas rādītājs = pacientu procentuālais īpatsvars ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju. ^c Klīniskā ieguvuma rādītājs = pacientu procentuālais īpatsvars ar pilnīgu vai daļēju atbildes reakciju, vai slimības stabilizēšanos ≥ 24 nedēļas. ^d Nav piemērojams. ^e p vērtība tika iegūta precīzā <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> testā, izmantojot <i>Cochran-Armitage</i> permutācijas testa stratificēto versiju.				

1. attēls. BOLERO-2 Kaplāna-Meijera (Kaplan-Meier) dzīvildzes bez slimības progresēšanas līknes (pētnieka radioloģiskais pārskats)



Aprēķināto terapijas ietekmi uz *PFS* apstiprināja plānotā *PFS* apakšgrupu analīze pēc pētnieka novērtējuma. Visās analizētajās apakšgrupās (vecums, jutība pret iepriekšējo hormonālo terapiju, skarto orgānu skaits, tikai kaulu bojājumu skaits sākotnējā stāvoklī un iekšējo orgānu metastāžu esamība, kā arī visās galvenajās demogrāfiskajās un prognostiskajās apakšgrupās) novēroja pozitīvu ārstēšanas ietekmi, lietojot everolimu + eksemestānu, aprēķinātā riska attiecība (RA) bija intervālā no 0,25 līdz 0,60 salīdzinājumā ar placebo + eksemestāns.

Abās terapijas grupās netika novērota atšķirība laikā līdz *QLQ-C30* globālo un funkcionālo domēnu novērtējuma punktu samazinājumam $\geq 5\%$.

BOLERO-6 (Pētījums CRAD001Y2201) – triju grupu, randomizēts, atklāts II fāzes pētījums, kurā pētīts everolims kombinācijā ar eksemestānu salīdzinājumā ar everolima monoterapiju un salīdzinājumā ar kapecitabīnu sievietēm pēcmenopauzes periodā ar estrogēnu receptoru pozitīvu, HER2/neu negatīvu, lokāli progresējošu, recidivējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc recidīva vai progresēšanas pēc iepriekšējas terapijas ar letrozolu vai anastrozolu.

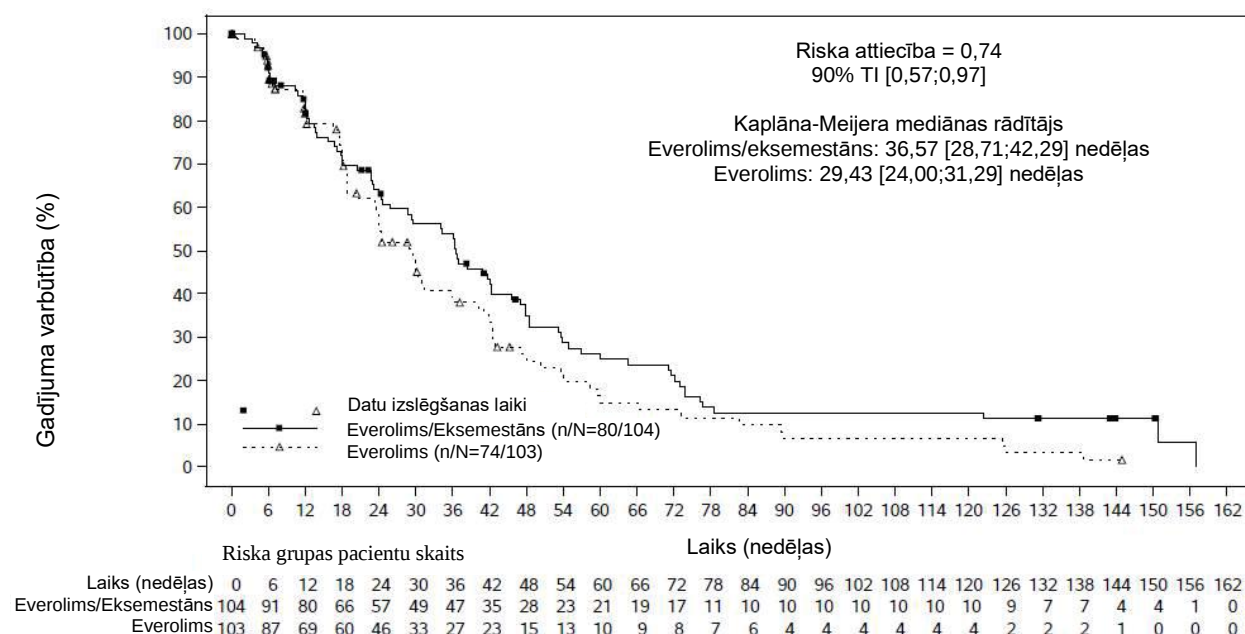
Pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt *PFS* RA everolimam + eksemestānam salīdzinājumā ar everolimu. Galvenais sekundārais mērķis bija novērtēt *PFS* RA everolimam + eksemestānam salīdzinājumā ar kapecitabīnu.

Citi sekundārie mērķi ietvēra OS, objektīvās atbildes reakcijas rādītāja, klīniskā ieguvuma rādītāja, lietošanas drošuma, laika līdz ECOG funkcionālā stāvokļa pasliktināšanās brīdim, laika līdz QoL pasliktināšanās brīdim un apmierinātības ar ārstēšanu (TSQM) novērtējumu. Formāli statistiskie salīdzinājumi netika plānoti.

Kopā 309 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1 vai nu everolima (10 mg dienā) + eksemestāna (25 mg dienā) kombinācijas (n=104), vai everolima monoterapijas (10 mg dienā) (n=103), vai kapecitabīna (1250 mg/m² divas reizes dienā divas nedēļas, kam seko nedēļas atpūta; 3 nedēļu cikls) (n=102) grupā. Datu vākšanas pārtraukšanas brīdī ārstēšanas ilguma mediāna bija 27,5 nedēļas (intervāls 2,0-165,7) everolima + eksemestāna grupā, 20 nedēļas (1,3-145,0) everolima grupā un 26,7 nedēļas (1,4-177,1) kapecitabīna grupā.

Galīgās PFS analīzes rezultāts ar 154 PFS gadījumiem, kas novēroti pamatojoties uz vietējā pētnieka novērtējumu, liecināja, ka aprēķinātā RA ir 0,74 (90% TI: 0,57, 0,97) par labu everolima + eksemestāna grupai, salīdzinot ar everolima monoterapijas grupu. PFS mediāna bija attiecīgi 8,4 mēneši (90% TI: 6,6, 9,7) un 6,8 mēneši (90% TI: 5,5, 7,2).

2. attēls. BOLERO-6 Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līknes (pētnieka radioloģiskais pārskats)



Aprēķinātā RA galvenajam sekundārajam mērķa kritērijam PFS bija 1,26 (90% TI: 0,96; 1,66) par labu kapecitabīnam, salīdzinot ar everolima + eksemestāna kombināciju, pamatojoties uz kopējiem 148 novērotajiem PFS gadījumiem.

Sekundārā mērķa kritērija OS rezultāti neatbilda primārajam mērķa kritērijam PFS, novērota tendence par labu everolima monoterapijas grupai. Aprēķinātā OS salīdzinājuma RA everolima monoterapijas grupā attiecībā pret everolima + eksemestāna grupu bija 1,27 (90% TI: 0,95; 1,70). Aprēķinātā RA, salīdzinot OS starp everolima + eksemestāna kombināciju un kapecitabīna grupu, bija 1,33 (90% TI: 0,99; 1,79).

Progresējoši aizkuņģa dziedzera neuroendokrīnie audzēji (ADNEA)

RADIANT-3 (pētījums CRAD001C2324), III fāzes, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja ārstēšanu ar Afinitor kopā ar labāko uzturošo terapiju (BSC – *best supportive care*) un ārstēšanu ar placebo kopā ar BSC pacientiem ar progresējošo ADNEA, pierādīja Afinitor statistiski nozīmīgāku klīnisko ieguvumu, salīdzinot ar placebo, 2,4 reizes pagarinot dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) mediānu (11,04 mēneši salīdzinājumā ar 4,6 mēnešiem), (risika attiecība (RA) 0,35; 95% TI: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (skatīt 5. tabulu un 3. attēlu).

RADIANT-3 pētījumā tika iekļauti pacienti ar augsti vai vidēji diferencētiem progresējošiem ADNEA, kuru slimība progresēja pēdējo 12 mēnešu laikā. Kā BSC sastāvdaļa bija atļauta ārstēšana ar somatostatīna analogiem.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija PFS, kas dokumentēta, izmantojot RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji norobežotu audzēju gadījumā). Pēc radioloģiski dokumentētas slimības progresēšanas, pētnieks drīkstēja atklāt pacientu terapiju. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo grupā, tad varēja atklāti saņemt ārstēšanu ar Afinitor.

Sekundārie mērķa kritēriji bija lietošanas drošums, objektīvais atbildes reakcijas rādītājs, atbildes reakcijas ilgums un kopējā dzīvildze (OS).

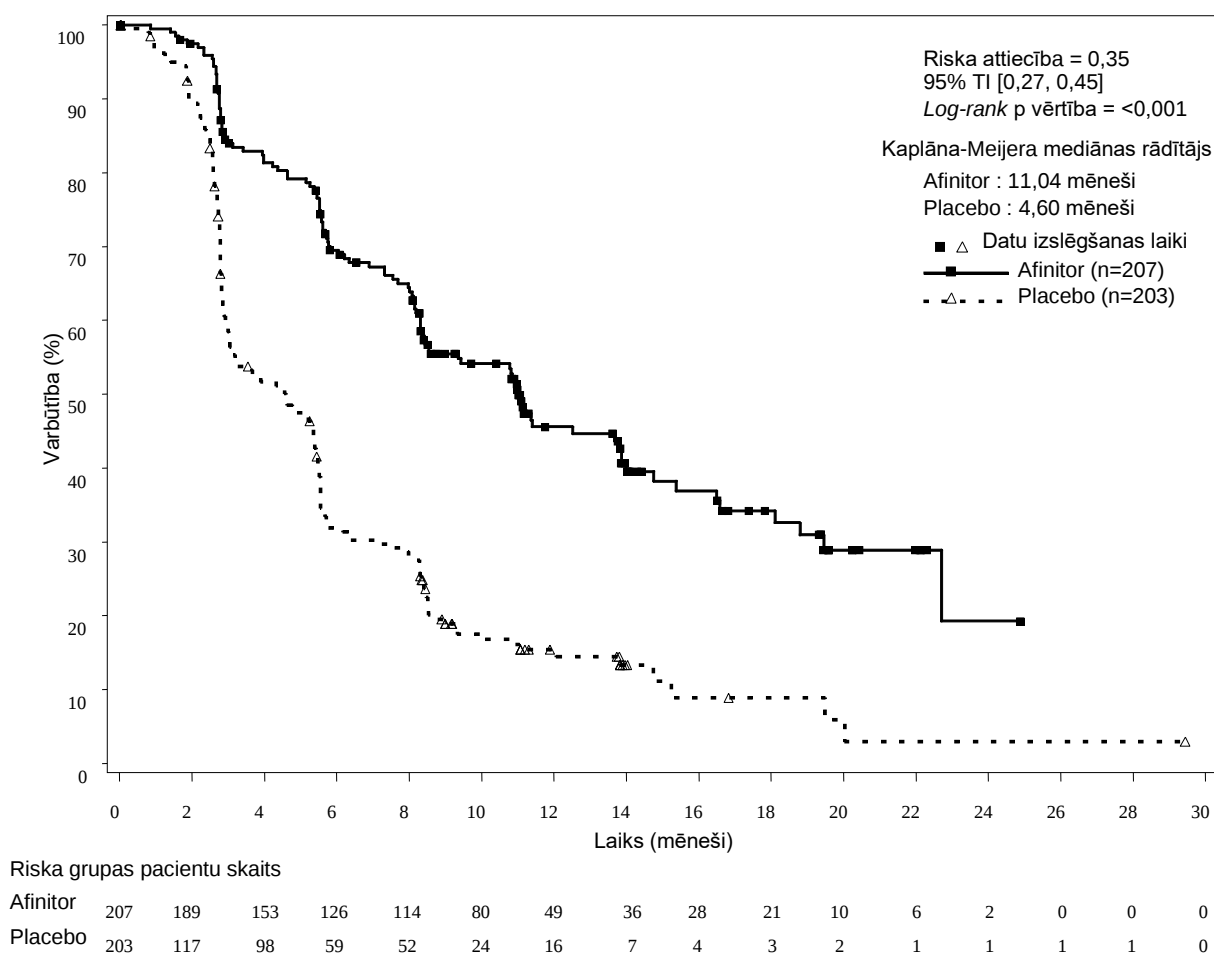
Kopumā 410 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 attiecīgi Afinitor 10 mg/dienā ($n=207$) vai placebo ($n=203$) grupā. Demogrāfiskais raksturojums bija labi līdzsvarots (vecuma mediāna 58 gadi, 55% vīriešu, 78,5% baltā rase). Piecdesmit astoņi procenti pacientu abās terapijas grupās saņēma iepriekšēju sistēmisku terapiju. Maskētās pētāmās terapijas ilguma mediāna pacientiem, kuri lietoja everolimu bija 37,8 nedēļas (intervāls 1,1-129,9 nedēļas), bet pacientiem, kuri lietoja placebo 16,1 nedēļas (intervāls 0,4-147,0 nedēļas).

Pēc slimības progresēšanas vai pēc pētījuma dubultmaskētās metodes atcelšanas 172 no 203 pacientiem (84,7%), kuri tika randomizēti placebo grupā, nomainīja terapiju uz atklātu ārstēšanu ar Afinitor. Atklātās ārstēšanas ilguma mediāna visiem pacientiem bija 47,7 nedēļas; 67,1 nedēļa 53 pacientiem, kuri bija randomizēti everolima grupā un kuriem nomainīja terapiju uz atklātu ārstēšanu ar everolimu un 44,1 nedēļa 172 pacientiem, kuri bija randomizēti placebo grupā un kuriem nomainīja terapiju uz atklātu ārstēšanu ar everolimu.

5. tabula. RADIANT-3 – efektivitātes rezultāti

Pacientu grupa	Afinitor n=207	Placebo n=203	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)				
Pētnieka radioloģiskais pārskats	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Neatkarīgs radioloģiskais pārskats	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Kopējās dzīvildzes mediāna (mēneši) (95% TI)				
Kopējās dzīvildzes mediāna	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

3. attēls. RADIANT-3 – Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) dzīvildzes bez slimības progresēšanas līknes (pētnieka radioloģiskais pārskats)



Progresējoši kuņģa-zarnu trakta vai plaušu neiroendokrīnie audzēji

RADIANT-4 (pētījums CRAD001T2302), randomizēts, dubultmaskēts, daudzcentru, III fāzes pētījums, kurā Afinitor, lietojot kopā ar labāko uzturošo terapiju (BSC), salīdzināja ar placebo, lietojot kopā ar BSC, pacientiem ar progresējošu, augsti diferencētu (1. pakāpes vai 2. pakāpes) kuņģa-zarnu trakta vai plaušu nefunkcionējošu neiroendokrīno audzēju bez anamnēzē un pašlaik esošiem aktīviem simptomiem, kas saistīti ar karcinoīdo sindromu.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), ko izvērtēja atbilstoši atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem norobežotu audzēju gadījumā (RECIST), pamatojoties uz neatkarīgu radioloģisku novērtējumu. Papildus PSF analīze pamatojās uz vietējā pētnieka novērtējumu. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS), vispārējo atbildes reakcijas rādītāju, slimības kontroles rādītāju, lietošanas drošumu, dzīves kvalitātes izmaiņas (FACT-G) un laiku līdz funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos atbilstoši Pasaules Veselības Organizācijas funkcionālā stāvokļa (WHO PS - *World Health Organisation performance status*) novērtējuma kritērijiem.

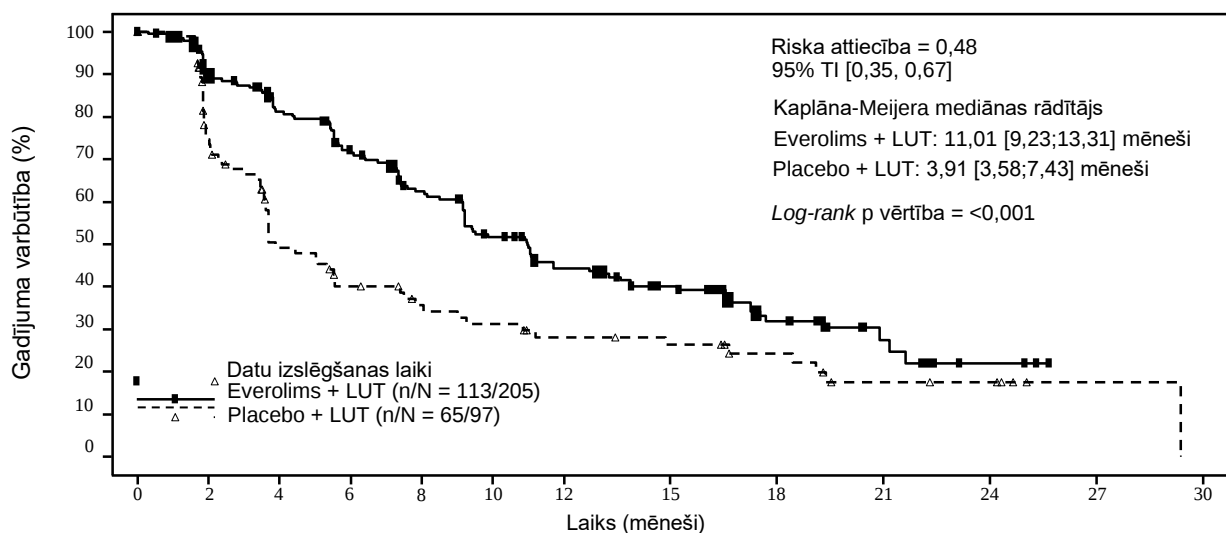
Kopumā 302 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu everolimu (10 mg dienā) (n=205), vai placebo (n=97). Demogrāfiskie rādītāji un slimību raksturojošie rādītāji kopumā bija līdzīgi (vecuma mediāna 63 gadi [intervālā no 22 līdz 86], 76% bija baltās rases pārstāvji, anamnēzē somatostatīna analogs [SSA] iepriekšēja lietošana). Maskētās terapijas ilguma mediāna bija 40,4 nedēļas pacientiem, kuri saņēma Afinitor, un 19,6 nedēļas pacientiem, kuri saņēma placebo. Pēc primārās PFS analīzes 6 pacienti no placebo grupas pārgāja uz atklāt tipa everolima lietošanu.

Primārā mērķa kritērija PFS (neatkarīgs radioloģiskais pārskats) efektivitātes rezultātus ieguva galīgajā PFS analīzē (skatīt 6. tabulu un 3.attēlu). PFS (pētnieka radioloģiskais pārskats) efektivitātes rezultāti tika iegūti, veicot galīgo OS analīzi (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. RADIANT-4 – Dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti

Populācija	Afinitor n=205	Placebo n=97	Riska attiecība (95% TI)	p-vērtība ^a
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)				
Neatkarīgs radioloģiskais pārskats	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Pētnieka radioloģiskais pārskats	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001
^a Stratificēta log-rank testa vienusēja p-vērtība				

4. attēls. RADIANT-4 – Kaplāna-Meijera (Kaplan-Meier) dzīvildzes bez slimības progresēšanas līknes (neatkarīgs radioloģiskais pārskats)

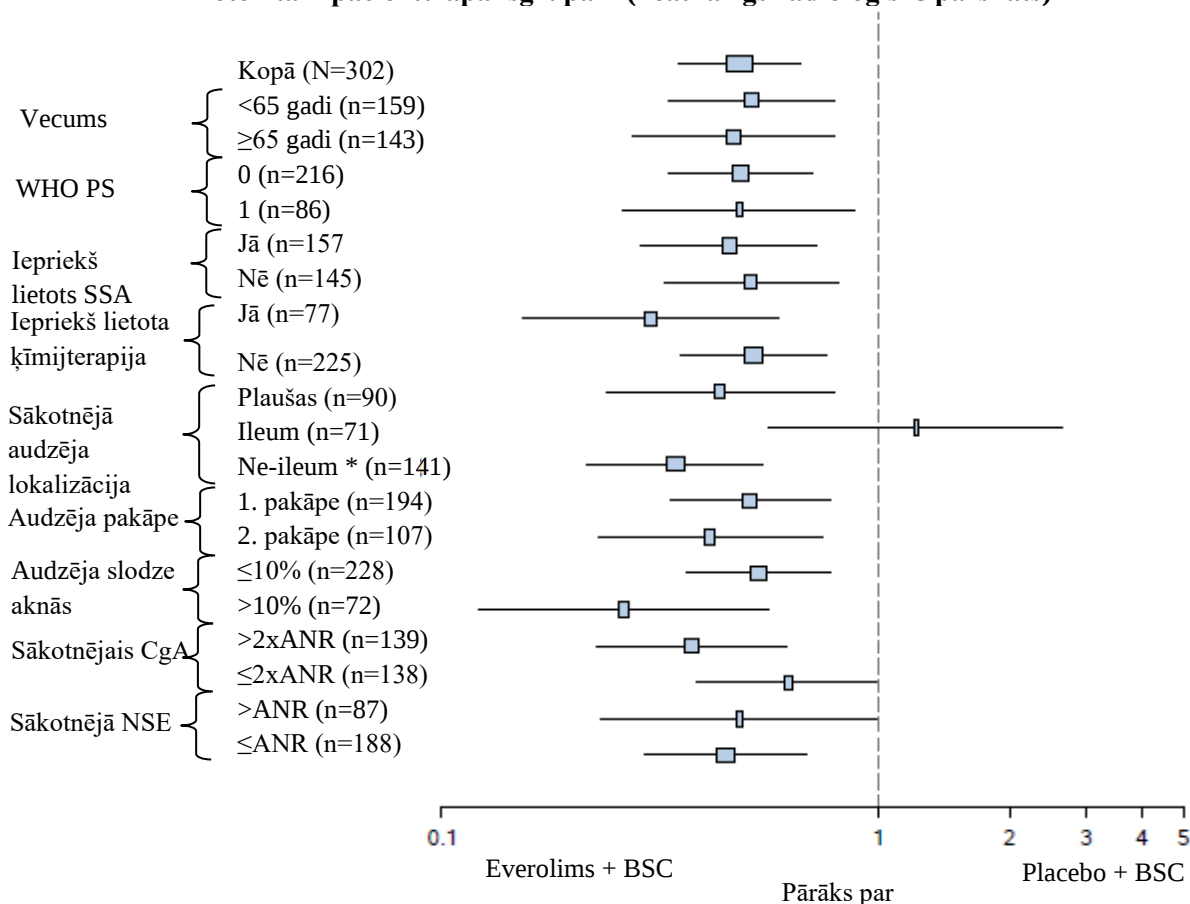


Riska grupas pacientu skaits

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

Papildu analīzē atklāja pozitīvu ārstēšanas ietekmi visās apakšgrupās, izņemot pacientu apakšgrupu ar ileum kā primāro audzēja lokalizāciju (Ileum: RA=1,22 (95% TI: no 0,56 līdz 2,65; Ne-ileum: RA=0,34 [95% TI: no 0,22 līdz 0,54]; Plaušas: RA=0,43 [TI: no 0,24 līdz 0,79]) (skatīt 5. attēlu).

5. attēls. RADIANT-4 – Dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti atbilstoši iepriekš noteiktām pacientu apakšgrupām (neatkarīgs radioloģisks pārskats)



*Ne-ileum: kuņģis, resnā zarna, taisnā zarna, aklās zarnas piedēklis, aklā zarna, divpadsmitpirkstu zarna, tukšā zarna, nezināmas primārās lokalizācijas un lokalizācijas citur kuņģa-zarnu traktā.

ANR: normas augšējā robeža.

CgA: hromogranīns A.

NSE: Neironu specifiskā enolāze.

Riska attiecība (95% TI) no stratificēta Cox modeļa.

Galīgā kopējās dzīvildzes (OS) analīze neuzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību starp tiem pacientiem, kuri pētījuma maskētajā ārstēšanas periodā saņēma Afinitor vai placebo (RA = 0,90 [95% TI: 0,66 līdz 1,22]).

Abās grupās netika novērota atšķirība laikā līdz WHO-PS funkcionālā stāvokļa galīgai pasliktināšanai (RA=1,02; [95% TI: 0,65; 1,61]) un līdz dzīves kvalitātes galīgai pasliktināšanai (FACT-G kopējais vērtējuma punktu skaits RA=0,74; [95% TI: 0,50; 1,10]).

Progresējoša nieru šūnu karcinoma

RECORD-1 (pētījums CRAD001C2240), III fāzes, starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā, kurā everolimu 10 mg/dienā salīdzināja ar placebo, turklāt abās terapijas grupās tika nodrošināta labākā uzturošā terapija, piedalījās pacienti ar metastātisku nieru šūnu karcinomu, kuru slimība bija progresējusi terapijas ar VEGFR-TKI (asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptora tirozīnkināzes inhibitoru) (sunitinibu, sorafenibu vai sunitinibu un sorafenibu) laikā vai pēc tam. Tika pieļauta arī iepriekšēja terapija ar bevacizumabu un α -interferonu. Pacienti tika stratificēti grupās atbilstoši *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) prognozes skalai (zema riska, salīdzinot ar vidēja riska, salīdzinot ar augsta riska grupu) un iepriekšējai pretvēža terapijai (1, salīdzinot ar 2 iepriekš lietotiem VEGFR-TKI).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas, kas dokumentēta, izmantojot RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriji norobežotu audzēju gadījumā), bet vērtēta ar maskētu, neatkarīgu centrālu pārskatu. Sekundārie mērķa kritēriji bija lietošanas drošums, objektīvais audzēja atbildes reakcijas rādītājs, kopējā dzīvildze, ar slimību saistītie simptomi un dzīves kvalitāte. Pēc radioloģiski dokumentētas progresēšanas pētnieks varēja atklāt pacientu terapiju: pacienti, kuri tika randomizēti placebo grupā, tad varēja atklāti lietot everolimu 10 mg/dienā. Neatkarīga datu uzraudzības komiteja (*The Independent Data Monitoring Committee*) ieteica pārtraukt šo klīnisko pētījumu otrās starpposma analīzes laikā, jo bija sasniegts primārais mērķa kritērijs.

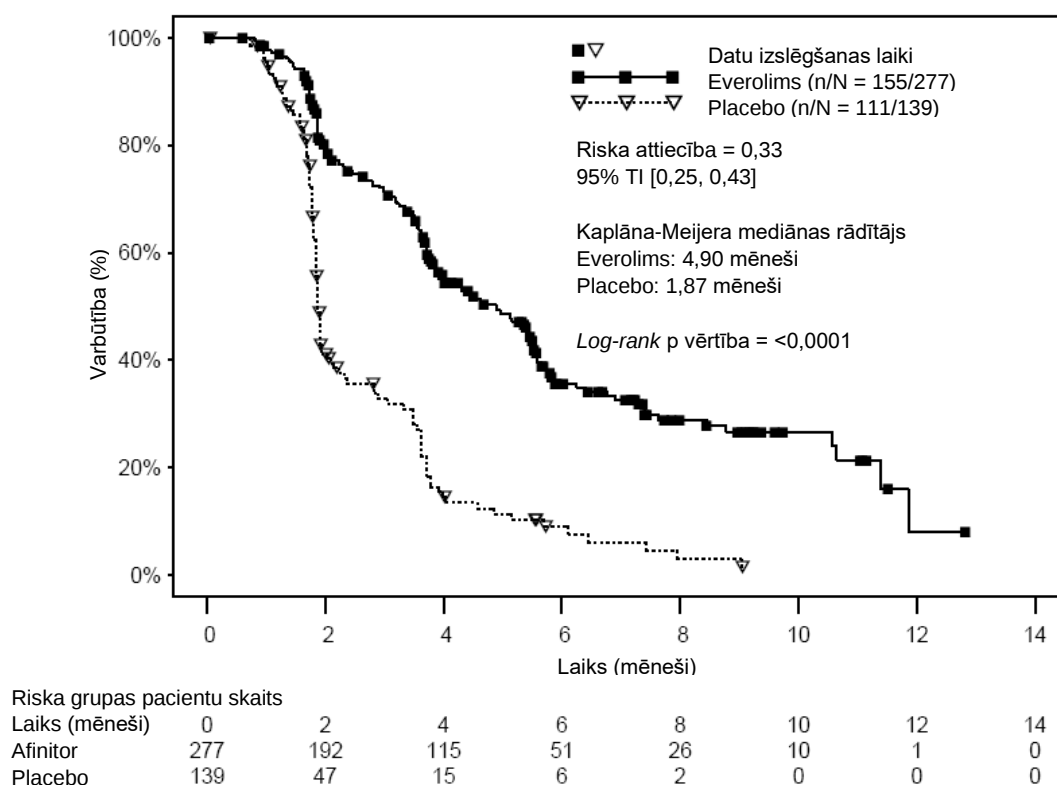
Kopumā 416 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu Afinitor (n=277) vai placebo (n=139). Demogrāfiskie rādītāji bija labi līdzsvaroti (apvienotā vecuma mediāna [61 gads; intervāls 27-85], 78% vīriešu, 88% baltā rase, iepriekš veiktu VEGFR-TKI terapiju skaits [1-74%, 2-26%]). Maskētās pētāmās terapijas ilguma mediāna pacientiem, kuri lietoja everolimu bija 141 diena (intervāls 19-451 dienas), bet pacientiem, kuri lietoja placebo 60 dienas (intervāls 21-295 dienas).

Afinitor bija pārāks par placebo pēc primārā mērķa kritērija – dzīvildzes bez slimības progresēšanas, jo statistiski nozīmīgi samazināja slimības progresēšanas vai nāves risku par 67% (skatīt 7. tabulu un 6. attēlu).

7. tabula. RECORD-1 – Dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti

Pacientu grupa	N	Afinitor n=277	Placebo n=139	Riska attiecība (95% TI)	p vērtība
Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna (mēneši) (95% TI)					
Primārā analīze					
Visi pacienti (maskēts, neatkarīgs centrālais pārskats)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Papildu/jūtības analīze					
Visi pacienti (vietēja pētnieka pārskats)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognozes skala (maskēts, neatkarīgs centrālais pārskats)</i>					
Zems risks	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Vidējs risks	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Augsts risks	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Stratificēts log-rank tests					

6. attēls. RECORD-1 – Kaplāna-Meijera (Kaplan-Meier) dzīvildzes bez slimības progresēšanas liknes (neatkarīgs centrālais pārskats)



Sešu mēnešu dzīvildzes bez slimības progresēšanas rādītājs bija 36% Afinitor grupā, salīdzinot ar 9% placebo grupā.

Apstiprināta objektīva audzēja atbildes reakcija tika novērota 5 pacientiem (2%) Afinitor terapijas grupā, bet tās nebija nevienam pacientam placebo grupā. Tādēļ dzīvildze bez slimības progresēšanas galvenokārt atspoguļo pacientus, kuru slimība stabilizējusies (tas atbilst 67% Afinitor terapijas grupas pacientu).

Statistiski nozīmīgu ar terapiju saistītu kopējās dzīvildze atšķirību nenovēroja (risika attiecība 0,87; ticamības intervāls: 0,65-1,17; $p=0,177$). Terapijas maiņa uz atklātu Afinitor lietošanu pēc slimības progresēšanas pacientiem, kuri bija iedalīti placebo grupā, bija jebkādas ar terapiju saistītas kopējās dzīvildzes atšķirības noteikšanas jāucēfaktors.

Citi pētījumi

Stomatīts ir visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri ārstēti ar Afinitor (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas vienas grupas pētījumā sievietēm pēcmenopauzes periodā ar progresējošu krūts vēzi (N=92), lai samazinātu stomatīta sastopamību un smaguma pakāpi, uzsākot terapiju ar Afinitor (10 mg/dienā) kopā ar eksemestānu (25 mg/dienā), pacientēm lokāli lietoja spirtu nesaturošu deksametazona 0,5 mg/5 ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai kā mutes skalojamo līdzekli (4 reizes dienā pirmo 8 terapijas nedēļu laikā). ≥ 2 . pakāpes stomatīta sastopamība pēc 8 nedēļām bija 2,4% (n=2/85 vērtējami pacienti), kas ir zemāka kā vēsturiski ziņotā. 1. pakāpes stomatīta sastopamība bija 18,8% (n=16/85) un nebija ziņots par 3. un 4. pakāpes stomatītu. Kopējais drošuma profils šajā pētījumā bija atbilstošs tam, kāds noteikts everolimam onkoloģiskajā un tuberozās sklerozes kompleksa (TSK) grupā, izņemot nedaudz palielinātu mutes kandidozes biežumu, par ko ziņoja 2,2% (n=2/92) pacientu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Afinitor visās pediatriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar aizkuņģa dziedzera neiroendokrīniem audzējiem, krūšu kurvja neiroendokrīniem audzējiem un ar nieru šūnu karcinomu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem maksimālā everolima koncentrācija ($C_{\max}$) tiek sasniegta vidēji 1 stundas laikā pēc 5 un 10 mg everolima lietošanas dienā tukšā dūšā vai kopā ar vieglu, taukus nesaturošu pārtiku. $C_{\max}$ ir proporcionāla devai intervālā no 5 līdz 10 mg. Everolims ir PgP substrāts un vidēji spēcīgs tā inhibitors.

Pārtikas ietekme

Veseliem cilvēkiem treknas maltītes samazināja everolima 10 mg sistēmisko iedarbību (nosakot pēc AUC) par 22% un maksimālo koncentrāciju plazmā $C_{\max}$ par 54%. Maltītes ar zemu tauku saturu samazināja AUC par 32%, bet $C_{\max}$ – par 42%. Taču pārtikai nebija būtiskas ietekmes uz pēcabsorbcijas fāzes koncentrācijas– laika līkni.

Izkliede

Everolima asins-plazmas attiecība, kas intervālā no 5 līdz 5 000 ng/ml ir atkarīga no koncentrācijas, ir no 17% līdz 73%. Vēža pacientiem, kuri lietoja everolimu 10 mg/dienā aptuveni 20% no everolima koncentrācijas asinīs ir saistīta ar koncentrāciju plazmā. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir aptuveni 74% gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem šķietamais izklijes tilpums centrālās telpas gadījumā V_d bija 191 l, bet perifēras telpas gadījumā – 517 l.

Biotransformācija

Everolims ir CYP3A4 un PgP substrāts. Pēc iekšķīgas lietošanas galvenā asinīs cirkulējošā sastāvdaļa ir everolims. Cilvēka asinīs atklāti seši galvenie everolima metabolīti, tai skaitā trīs monohidroksilēti metabolīti, divi savienojumi ar hidrolītiski šķeltu gredzenu un everolima konjugāts ar fosfatidilholīnu. Šie metabolīti atklāti arī toksicitātes pētījumos izmantoto sugu dzīvniekiem, un bija aptuveni 100 reizu mazāk aktīvi nekā pats everolims. Tādēļ uzskata, ka everolims nodrošina lielāko daļu kopējās farmakoloģiskās aktivitātes.

Eliminācija

Vidējais everolima perorālais klīrenss (KL/F) pēc 10 mg dienas devas pacientiem ar progresējošiem norobežotiem audzējiem bija 24,5 l/h. Vidējais everolima eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30 stundas.

Specifiski zāļu izdalīšanās pētījumi, kuros piedalītos vēža pacienti, nav veikti; taču pieejami dati no pētījumiem, kuros piedalījušies transplantāta recipienti. Pēc vienas radioaktīvi iezīmēta everolima devas lietošanas kopā ar ciklosporīnu 80% radioaktivitātes tika konstatēti fēcēs, bet 5% tika izvadīti ar urīnu. Urīnā vai fēcēs netika atklāta aktīvā viela.

Līdzsvara koncentrācijas farmakokinētika

Pēc everolima lietošanas pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju līdzsvara koncentrācija $AUC_{0-\tau}$ dienas devas intervālā no 5 līdz 10 mg bija proporcionāla devai. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 2 nedēļu laikā. Intervālā no 5 līdz 10 mg C_{max} ir proporcionāla devai. t_{max} ir 1-2 stundas pēc devas lietošanas. Līdzsvara koncentrācijā bija nozīmīga $AUC_{0-\tau}$ korelācija ar zemāko koncentrāciju asinīs pirms nākamās devas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Everolima lietošanas drošums, panesamība un farmakokinētika izvērtēta divos vienas iekšķīgi lietotas Afinitor tablešu devas pētījumos, kuros piedalījās 8 un 34 indivīdi ar aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību.

Pirmajā pētījumā 8 pacientiem ar vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem everolima vidējais AUC bija divas reizes lielāks nekā 8 pacientiem ar normālu aknu darbību.

Otrajā pētījumā, 34 pacientiem ar dažāda smaguma aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem iedarbība (t.i., AUC_{0-inf}) palielinājās attiecīgi 1,6, 3,3 un 3,6 reizes.

Vairāku devu farmakokinētikas simulācijas apstiprina devu ieteikumus pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, pamatojoties uz stāvokli pēc *Child-Pugh* klasifikācijas.

Pamatojoties uz abu pētījumu rezultātiem, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē 170 pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju netika konstatēta nozīmīga kreatinīna klīrensa (25-178 ml/min) ietekme uz everolima KL/F. Nieru darbības traucējumi pēc transplantācijas (kreatinīna klīrensa intervāls 11-107 ml/min) neietekmēja everolima farmakokinētiku pacientiem, kuriem veikta transplantācija.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas vērtēšanā vēža pacientiem netika atklāta nozīmīga vecuma (27-85 gadi) ietekme uz everolima klīrensu pēc iekšķīgas lietošanas.

Etniskā piederība

Japāņu un eiropēidās rases vēža pacientiem, kuriem ir līdzīga aknu darbība, ir līdzīgs arī klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (KL/F). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, melnādainiem pacientiem, kuriem veikta transplantācija, vidējais KL/F ir par 20% lielāks.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Everolima preklīniskais drošuma profils tika novērtēts pelēm, žurkām, pundurcūkām, pērtiķiem un trušiem. Galvenie mērķa orgāni vairāku sugu dzīvniekiem bija vīrišķā un sievišķā dzimumsistēma (sēklinieku kanāliņu deģenerācija, samazināts spermatozoīdu skaits sēklinieka piedēklī un dzemdes atrofija); žurkām un pelēm – plaušas (palielināts alveolāro makrofāgu skaits), pērtiķiem un pundurcūkām – aizkuņģa dziedzeris (attiecīgi eksokrīno šūnu degranulācija un vakuolizācija, un tikai pērtiķiem – „saliņu” šūnu deģenerācija), bet tikai žurkām – acis (lēcas priekšējās šuves līnijas necaurspīdība). Nelielas nieru darbības izmaiņas radās žurkām (ar vecumu saistīta lipofuscīna paspīlgtināšanās kanāliņu epitēlijā, hidronefrozes biežuma palielināšanās) un pelēm (fona bojājumu paspīlgtināšanās). Pētījumos ar pērtiķiem vai pundurcūkām nebija norādījumu par toksisku ietekmi uz nierēm.

Everolims spontāni pastiprināja dzīvniekiem iepriekš esošas slimības (hronisku miokardītu žurkām, *Koksaki* vīrusa infekciju plazmā un sirdī pērtiķiem; kuņģa-zarnu trakta infestāciju ar kokcīdijām pundurcūkām, ādas bojājumus pelēm un pērtiķiem). Šīs atrades parasti novēroja, ja zāļu sistēmiskā iedarbība bija terapeitiskās iedarbības līmenī vai lielāka, izņemot atrades žurkām, kas radās, ja sistēmiskā iedarbība bija mazāka par terapeitisko iedarbību sakarā ar plašu izkliedi audos.

Tēviņu fertilitātes pētījumā žurkām ietekme uz sēklinieku morfoloģiju radās, ja deva bija 0,5 mg/kg un lielāka, bet spermatozoīdu kustīgums, spermatozoīdu galviņu skaits un testosterona koncentrācija plazmā mazinājās, ja deva bija 5 mg/kg, un tas izraisīja tēviņu fertilitātes samazināšanos. Tika iegūti pierādījumi par šīs iedarbības atgriezeniskumu.

Reproduktivitātes pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja ietekmi uz mātīšu auglību. Tomēr žurku mātītēm, ievadot iekšķīgi everolima devas $\geq 0,1$ mg/kg (aptuveni 4% no AUC_{0-24h} pacientiem, kuri saņem 10 mg dienas devu), palielinājās pirmsimplantācijas zaudējuma biežums.

Everolims šķērsoja placentu un bija toksisks auglim. Žurkām everolims izraisīja embrio-/fetotoksicitāti, ja tā sistēmiskā iedarbība bija mazāka par terapeitisko līmeni. Tas izpauzās ar mirstību un samazinātu augļa masu. Skeleta mainības un malformāciju (piemēram, krūšu kaula šķeltnes) sastopamība palielinājās, ja deva bija 0,3 un 0,9 mg/kg. Trušiem embriotoksicitāte izpauzās kā biežāka vēlīna augļa resorbcija.

Genotoksicitātes pētījumos, kuros vērtēti atbilstošie genotoksicitātes mērķa kritēriji, klastogēna vai mutagēna iedarbība netika pierādīta. Everolima lietošana pelēm un žurkām līdz 2 gadiem ilgi neliecināja par onkogēnu ietekmi pat lielāku devu gadījumā, kas atbilst 3,9 un 0,2 kāršai paredzamai klīniskajai iedarbībai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Butilēts hidroksitoluols
Magnija stearāts
Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
A tipa krospovidons
Bezūdens laktoze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/poliamīda/alumīnija/PVH blisteris, kas satur 10 tabletes.

Afinitor 2,5 mg tabletes

Iepakojumā ir 30 vai 90 tabletes.

Afinitor 5 mg tabletes

Iepakojumā ir 10, 30 vai 90 tabletes.

Afinitor 10 mg tabletes

Iepakojumā ir 10, 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Afinitor 2,5 mg tabletes

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

Afinitor 5 mg tabletes

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

Afinitor 10 mg tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 03. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 2. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 2,5 mg tabletes
everolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg everolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes
90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Afinitor 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 2,5 mg tabletes
everolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 5 mg tabletes
everolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg everolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Afinitor 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 5 mg tabletes
everolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 10 mg tabletes
everolimusum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg everolima.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 tabletes
30 tabletes
90 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Afinitor 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Afinitor 10 mg tabletes
everolimusum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Afinitor 2,5 mg tabletes

Afinitor 5 mg tabletes

Afinitor 10 mg tabletes

everolimusum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāji šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Afinitor un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Afinitor lietošanas
3. Kā lietot Afinitor
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Afinitor
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Afinitor un kādam nolūkam to lieto

Afinitor ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu everolimu. Everolims samazina asins piegādi audzējam un palēnina audzēja šūnu augšanu un izplatīšanos.

Afinitor lieto, lai ārstētu pieaugušos ar:

- hormonu receptoru pozitīvu progresējošu krūts vēzi pēcmenopauzes periodā sievietēm, kurām ar citu zāļu palīdzību (tā saucamajiem „nesteroīdiem aromatāzes inhibitoriem”) vairs nevar kontrolēt slimības gaitu. Afinitor lieto kopā ar zālēm, kuras sauc par eksemestānu, steroīdiem aromatāzes inhibitoriem un kuras lieto kā hormonālu pretvēža terapiju;
- progresējošiem audzējiem, ko sauc par neiroendokrīnajiem audzējiem un kuru izcelsme ir kuņģis, zarnas, plaušas vai aizkuņģa dziedzeris. To lieto, ja audzēji ir neoperējami un nerada specifisku hormonu vai citu dabīgas izcelsmes vielu pārprodukciju;
- progresējošu nieru vēzi (progresējošu nieru šūnu karcinomu), ja citas terapijas metodes (tā sauktā „VEGF-mērķterapija”) nav palīdzējušas apturēt slimību.

2. Kas Jums jāzina pirms Afinitor lietošanas

Afinitor Jums var parakstīt tikai ārsts ar pieredzi vēža ārstēšanā. Rūpīgi ievērojiet visus ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas šajā lietošanas instrukcijā. Ja Jums ir kādi jautājumi par Afinitor vai to, kāpēc šīs zāles Jums parakstītas, jautāji savam ārstam.

Nelietojiet Afinitor šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret everolimu, tam radniecīgiem savienojumiem, piemēram, sirolimu vai temsirolimu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka Jums ir nosliece uz alerģiju, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Afinitor lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai kādreiz bijusi slimība, kas var būt ietekmējusi aknas. Šādā gadījumā ārstam, iespējams, vajadzēs Jums parakstīt citu Afinitor devu;
- ja Jums ir cukura diabēts (augsts cukura līmenis asinīs). Afinitor var paaugstināt cukura līmeni asinīs un izraisīt cukura diabēta paasinājumu. Tas var izraisīt nepieciešamību ievadīt insulīnu un/vai lietot perorālos pret diabēta līdzekļus. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas izteiktas slāpes vai bieža urinēšana;
- ja Jums Afinitor lietošanas laikā jāveic vakcinācija;
- ja Jums ir augsts holesterīna līmenis asinīs. Afinitor var paaugstināt holesterīna un/vai citu lipīdu līmeni asinīs;
- ja Jums nesen veiktas nozīmīgas ķirurģiskas manipulācijas, vai ja Jums pēc operācijas palikušas vēl nesadzījušas brūces. Afinitor var paaugstināt brūču dzīšanas traucējumu risku;
- ja Jums ir infekcija. Iespējams, ka pirms Afinitor lietošanas uzsākšanas būs nepieciešams izārstēt šo infekciju;
- ja Jums ir bijis B hepatīts, jo ārstēšanas laikā ar Afinitor šī slimība var aktivizēties no jauna (skatīt 4. punktu 'Iespējamās blakusparādības').
- ja Jūs esat saņēmis vai gatavojaties saņemt staru terapiju.

Afinitor var arī:

- novājināt Jūsu imūno sistēmu. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Afinitor Jums pastāv infekciju risks. Ja Jums ir drudzis vai citi infekcijas simptomi, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Dažas infekcijas var būt smagas un tām var būt letāls iznākums;
- ietekmēt Jūsu nieru darbību. Tādēļ Afinitor lietošanas laikā ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu nieru darbību;
- izraisīt elpas trūkumu, klepu un drudzi;
- izraisīt čūlu veidošanos mutē. Ārsts var pārtraukt vai izbeigt ārstēšanu ar Afinitor. Jums var būt nepieciešama ārstēšana ar mutes skalojamo līdzekli, gelu vai citām zālēm. Daži mutes skalojamie līdzekļi un geli var pasliktināt esošo čūlu stāvokli, tāpēc nelietojiet neko pirms konsultācijas ar ārstu. Ārsts var atsākt ārstēšanu ar Afinitor ar to pašu devu vai zemāku devu;
- izraisīt staru terapijas komplikācijas. Dažiem pacientiem, kuri lietoja everolimu un vienlaicīgi saņēma staru terapiju vai uzsāka everolima lietošanu īsi pēc staru terapijas, tika novērotas smagas staru terapijas komplikācijas (piemēram, elpas trūkums, slikta dūša, caureja, izsitumi uz ādas un sāpīgums mutē, smaganās un kaklā), ieskaitot letālus gadījumus. Turklāt par tā saukto staru terapijas atcelšanas sindromu (ietver ādas apsārtumu vai plaušu iekaisumu iepriekšējās staru terapijas vietā) ziņots gadījumos, kad pacienti staru terapiju bija saņēmuši agrāk. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs plānojat veikt staru terapiju tuvākajā nākotnē vai Jums iepriekš ir bijusi staru terapija.

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, **pastāstiet par to ārstam.**

Ārstēšanas laikā Jums regulāri tiks veiktas asins analīzes. Tajās pārbaudīs asins šūnu (leikocītu, eritrocītu un trombocītu) skaitu organismā, lai vērtētu, vai Afinitor nav nevēlamas ietekmes uz šīm šūnām. Asins analīzes veiks arī, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību (kreatinīna līmeni) un aknu darbību (transamināžu līmeni), kā arī cukura un holesterīna līmeni asinīs. Šīs analīzes vajadzīgas, jo Afinitor var ietekmēt arī šos rādītājus.

Bērni un pusaudži

Afinitor nedrīkst lietot bērni vai pusaudži (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Afinitor

Afinitor var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Ja vienlaicīgi ar Afinitor lietojat citas zāles, ārstam, iespējams, būs jāmaina Afinitor vai citu zāļu deva.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Afinitor blakusparādību risku var paaugstināt šādas zāles:

- ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, flukonazols vai citi pretsēnīšu līdzekļi, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- klaritromicīns, telitromicīns vai eritromicīns – antibiotiskie līdzekļi bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- ritonavīrs un citas zāles HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- verapamils vai diltiazēms, ko lieto sirds slimību vai paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- dronedarons, ko lieto sirds ritma regulēšanai;
- ciklosporīns, zāles, ko lieto, lai novērstu transplantēto orgānu atgrūšanu;
- imatinibs, ko lieto patoloģisku šūnu augšanas kavēšanai;
- angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori (piemēram, ramiprils), ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai sirds un asinsvadu sistēmas traucējumu ārstēšanai;
- nefazodons, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- kanabidiols (cita starpā tiek lietots krampju ārstēšanai).

Afinitor efektivitāti var samazināt šādas zāles:

- rifampicīns, ko lieto tuberkulozes (TB) ārstēšanai;
- efavirenzs vai nevirapīns, ko lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) – augu valsts līdzeklis, ko lieto depresijas un citu slimību ārstēšanai;
- deksametazons, kortikosteroīds, ko lieto dažāda veida stāvokļu, tajā skaitā iekaisuma vai imūnās sistēmas traucējumu ārstēšanai;
- fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls un citi līdzekļi pret epilepsiju, ko lieto krampju vai lēkmju pārtraukšanai.

Afinitor terapijas laikā jāizvairās no šo zāļu lietošanas. Ja lietojat kādas no tām, ārsts var tās aizstāt ar citām zālēm vai izmainīt Afinitor devu.

Afinitor kopā ar uzturu un dzērienu

Afinitor lietošanas laikā nelietojiet greipfrūtus un greipfrūtu sulu. Tas var palielināt Afinitor daudzumu asinīs, iespējams, līdz veselībai kaitīgam līmenim.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Afinitor var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, un tā lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Ārsts ar Jums pārrunās, vai grūtniecības laikā Jums jālieto šīs zāles.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, terapijas laikā 8 nedēļas pēc terapijas beigām jālieto ļoti efektīvs kontracepcijas līdzeklis. Ja, neskatoties uz šiem piesardzības pasākumiem, Jūs domājat, ka Jums var būt iestājusies grūtniecība, **pirms** Afinitor lietošanas turpināšanas konsultējieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Afinitor var kaitēt Jūsu bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Terapijas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās Afinitor devas lietošanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti.

Sieviešu fertilitāte

Dažām pacientēm, kuras lietoja Afinitor, novēroja mēnešreižu iztrūkumu (amenoreju).

Afinitor var ietekmēt sieviešu auglību. Konsultējieties ar ārstu, ja vēlaties bērnus.

Vīriešu auglība

Afinitor var ietekmēt vīriešu auglību. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vēlaties kļūt par tēvu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja jūtaties neparasti noguris (nogurums ir bieži sastopama blakusparādība), ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

Afinitor satur laktozi

Afinitor satur laktozi (piena cukuru). Ja ārstš ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietot šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Afinitor

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārstš vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Ārstš pastāstīs, cik Afinitor tablešu Jums jālieto.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārstš var Jums parakstīt mazāku Afinitor devu (2,5, 5 vai 7,5 mg dienā).

Ja Afinitor lietošanas laikā Jums attīstās noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu), ārstš var samazināt Jūsu zāļu devu vai pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi.

Lietojiet Afinitor vienu reizi dienā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu, konsekventi kopā ar pārtiku vai bez tās.

Norijiet tableti(-es) veselu(-as), uzdzerot glāzi ūdens. Nesakošļājiēt un nesmalciniet tabletes.

Ja esat lietojis Afinitor vairāk nekā noteikts

- Ja esat lietojis pārāk daudz Afinitor vai kāds cits nejauši ir lietojis Jūsu tabletes, apmeklējiet ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Var būt nepieciešama neatliekama palīdzība.
- Paņemiet līdz tablešu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju, lai ārstš zina, kas ir lietots.

Ja esat aizmirsis lietot Afinitor

Ja esat aizmirsis lietot devu, lietojiēt nākamo devu, kā paredzēts. Nelietojiēt dubultu devu, lai aizvīetotu aizmīrstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Afinitor

Nepārtraucīēt Afinitor lietošanu, ja vien to nav norādījis Jūsu ārstš.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

PĀRTRAUCIET Afinitor lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums rodas kāda no šādām alerģiskas reakcijas pazīmēm:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska;
- stipra ādas nieze ar sarkaniem izsitumiem vai pacēlumiem.

Nopietnas blakusparādības pēc Afinitor lietošanas var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Paaugstināta temperatūra, drebuļi (infekcijas pazīmes).
- Drudzis, klepus, apgrūtināta elpošana, sēkšana (plaušu iekaisuma, ko sauc arī par pneimoniju, pazīmes).

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Izteiktas slāpes, pastiprināta urīna izdalīšanās, palielināta ēstgriba ar ķermeņa svara samazināšanos, nogurums (cukura diabēta pazīmes).
- Asiņošana, piemēram, zarnu sienīņās.
- Ievērojami samazināta urīna izdalīšanās (nieru mazspējas pazīmes).

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Drudzis, izsitumi uz ādas, sāpes locītavās un to iekaisums, kā arī nogurums, ēstgribas zudums, slikta dūša, dzelte (dzeltenīga āda), sāpes vēdera labajā augšdaļā, gaišas fēces, tumšs urīns (B hepatīta reaktivācijas pazīmes).
- Aizdusa, apgrūtināta elpošana guļus stāvoklī, pēdu vai kāju pietūkums (sirds mazspējas pazīmes).
- Pietūkums un/vai sāpes vienā no kājām, parasti kāju ikros, apsārtums vai silta āda skartajā rajonā (kāju asinsvadu (vēnu) nosprostojuma, ko izraisa asinsvadā izveidojies receklis, pazīmes).
- Pēkšņs elpas trūkums, sāpes krūtīs vai asinis krēpās (iespējamās plaušu embolijas (stāvoklis, kad ir nosprostota viena vai vairākas plaušu artērijas) pazīmes).
- Ievērojami samazināta urīna izdalīšanās, pietūkums kājās, apjukums, sāpes mugurā (akūtas nieru mazspējas pazīmes).
- Izsitumi, nieze, nātrene, apgrūtināta elpošana vai rīšana, reibonis (smagas alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības) pazīmes).

Reti (var rasties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Elpas trūkums vai paātrināta elpošana (akūta respiratorā distresa sindroma pazīmes).

Ja Jums rodas kāda no minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam, jo tām var būt dzīvībai bīstamas sekas.

Citas iespējamās blakusparādības pēc Afinitor lietošanas var būt šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija).
- Ēstgribas zudums.
- Garšas sajūtas traucējumi (disgeizija).
- Galvassāpes.
- Deguna asiņošana (*epistaxis*).
- Klepus.
- Čūlas mutes dobumā.
- Kuņģa darbības traucējumi, tai skaitā slikta dūša vai caureja.
- Izsitumi uz ādas.
- Nieze.
- Vājums vai nogurums.
- Nogurums, elpas trūkums, reibonis, bāla ādas krāsa (samazināta sarkano asins šūnu skaita (anēmijas) pazīmes).
- Roku, plaukstu, pēdu, potīšu vai citu ķermeņa daļu pietūkums (tūskas pazīmes).
- Ķermeņa masas samazināšanās.
- Augsts lipīdu (tauku) līmenis asinīs (hiperholesterinēmija).

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Spontāna asiņošana vai zilumu veidošanās (samazināts asinsreces nozīmīgu šūnu skaits asinīs (trombocitopēnijas) pazīmes).
- Elpas trūkums (aizdusa).
- Slāpes, samazināts urīna daudzums, tumšs urīns, sausa apsārtusi āda, aizkaitināmība (dehidratācijas pazīmes).
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Galvassāpes, reibonis (paaugstināta asinsspiediena (hipertensijas) pazīmes).
- Rokas daļas vai visas rokas (ieskaitot pirkstus) vai kājas (ieskaitot kāju pirkstus) pietūkums, smaguma sajūta, kustību ierobežojumi, diskomforts (iespējamie limfātiskās tūska simptomi).
- Drudzis, iekaisis kakls vai infekciju izraisītas čūlas mutes dobumā (samazināta balto asins šūnu skaits (leikopēnijas, limfopēnijas un/vai neitropēnijas) pazīmes).
- Drudzis.
- Mutes dobuma, kuņģa, zarnu iekšējās kārtas iekaisums.
- Sausa mute.
- Grēmas (dispepsija).
- Vemšana.
- Apgrūtināta rīšana (disfāģija).
- Sāpes vēderā.
- Pinnes.
- Izsitumi un sāpes delnās vai pēdu apakšējās virsmās (plaukstu-pēdu sindroms).
- Ādas apsārtums (eritēma).
- Sāpes locītavās.
- Sāpes mutē.
- Menstruālā cikla traucējumi, piemēram, neregulāras mēnešreizes.
- Augsts asinīs esošo lipīdu (tauku) līmenis (hiperlipidēmija, paaugstināts triglicerīdu līmenis).
- Zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).
- Zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija).
- Zems kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija).
- Sausa āda, ādas lobīšanās, ādas bojājumi.
- Nagu bojājumi, nagu lūšana.
- Neliela matu izkrišana.
- Patoloģiski aknu darbības asins analīžu rezultāti (paaugstināts alanīna un aspartāta aminotransferāzes līmenis asinīs).
- Patoloģiski nieru darbības asins analīžu rezultāti (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs).
- Acs plakstiņu tūska.
- Olbaltumvielas urīnā.

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Vājums, spontāna asiņošana vai zilumu veidošanās un biežākas infekcijas ar tādām pazīmēm, kā drudzis, drebuļi, iekaisis kakls vai čūlas mutes dobumā (samazināta asins šūnu skaits (pancitopēnija) pazīmes).
- Garšas sajūtas zudums.
- Asiņu atklepošana.
- Menstruālā cikla traucējumi, piemēram, menstruāciju neesamība (amenoreja).
- Biežāka urinēšana dienas laikā.
- Sāpes krūtīs.
- Traucēta brūču dzīšana.
- Karstuma viļņi.
- Izdalījumi no acīm, ko pavada nieze un apsārtums, viegli apsārtusi vai sarkana acs (konjunktivīts).

Reti (var rasties mazāk nekā 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Nogurums, elpas trūkums, reibonis, bāla ādas krāsa (samazināta sarkano asins šūnu skaita pazīmes, iespējams dēļ anēmijas veida, ko sauc par izolētu eritrocītu aplāziju).
- Sejas pietūkums, pietūkums ap acīm, mutes pietūkums un pietūkums mutes dobumā un/vai rīklē, kā arī mēles pietūkums un apgrūtināta elpošana vai rīšana (ko sauc arī par angioneirotisko tūsku), var būt alerģiskas reakcijas pazīmes.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Reakcija iepriekš saņemtas staru terapijas vietā, piemēram, ādas apsārtums vai plaušu iekaisums (tā sauktais staru terapijas atcelšanas sindroms).
- Staru terapijas blakusparādību pasliktināšanās.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par to izstāstīt savam ārstam un/vai farmaceitam. Lielākā daļa no blakusparādībām ir vieglas vai vidēji smagas un izzūd, ja ārstēšanu pārtrauc uz dažām dienām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Afinitor

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera folijas. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
- Attaisiet blisteri tieši pirms tablešu lietošanas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja jebkurš no iepakojumiem ir bojāts vai bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Afinitor satur

- Aktīvā viela ir everolims.
 - Viena Afinitor 2,5 mg tablete satur 2,5 mg everolima.
 - Viena Afinitor 5 mg tablete satur 5 mg everolima.
 - Viena Afinitor 10 mg tablete satur 10 mg everolima.
- Citas sastāvdaļas ir butilēts hidroksitoluols, magnija stearāts, laktozes monohidrāts, hipromeloze, A tipa krospovidons un bezūdens laktoze.

Afinitor ārējais izskats un iepakojums

Afinitor 2,5 mg tabletes ir baltas līdz nedaudz dzeltenas, iegarenas tabletes. Vienā to pusē ir gravējums "LCL", bet otrā – "NVR".

Afinitor 5 mg tabletes ir baltas vai viegli dzeltenas, iegarenas tabletes. Vienā to pusē ir gravējums "5", bet otrā – "NVR".

Afinitor 10 mg tabletes ir baltas vai viegli dzeltenas, iegarenas tabletes. Vienā to pusē ir gravējums "UHE", bet otrā – "NVR".

Afinitor 2,5 mg pieejams blisteriepakojumos pa 30 vai 90 tabletēm.
Afinitor 5 mg un Afinitor 10 mg pieejams blisteriepakojumos pa 10, 30 vai 90 tabletēm.
Visi iepakojuma lielumi un stiprumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>