

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Afinitor 2.5 mg pilloli
Afinitor 5 mg pilloli
Afinitor 10 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Afinitor 2.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 2.5 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 74 mg lactose.

Afinitor 5 mg pilloli

Kull pillola fiha 5 mg everolimus.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 149 mg lactose.

Afinitor 10 mg pilloli

Kull pillola fiha 10 mg everolimus

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 297 mg lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Afinitor 2.5 mg pilloli

Pilloli minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin b'qies ta' madwar 10.1 mm fit-tul u 4.1 mm fil-wisa', b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'“LCL” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Afinitor 5 mg pilloli

Pilloli minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin b'qies ta' madwar 12.1 mm fit-tul u 4.9 mm fil-wisa', b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'“5” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Afinitor 10 mg pilloli

Pilloli minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin b'qies ta' madwar 15.1 mm fit-tul u 6.0 mm fil-wisa', b'genb tasturat u bl-ebda sinjal dritt, imnaqqxin b'“UHE” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider avvanzat bl-ormonu tar-riċettur pożittiv

Afinitor hu indikat għall-kura ta' kanċer tas-sider avvanzat pożittiv għall-ormonu tar-riċettur u negattiv għall-HER/2neu, flimkien ma' exemestane, f'nisa wara l-menopawża mingħajr mard vixxerali sintomatiku wara rikorrenza jew progressjoni minhabba inibitur tal-aromatasi mhux sterojdali.

Tumuri newroendokriniċi ta' oriġini pankreatika

Afinitor huwa indikat għall-kura ta' tumuri newroendokriniċi mhux operabbli jew metastatiċi ta' oriġini pankreatika b'differenzi sew jew moderati f'adulti b'marda progressiva.

Tumuri newroendokriniċi ta' oriġini gastrointestinali jew pulmonari

Afinitor huwa indikat għall-kura ta' tumuri newroendokriniċi mhux operabbli jew metastatiċi ta' oriġini gastrointestinali jew pulmonari b'differenzi sew (Grad 1 jew Grad 2) f'adulti b'marda progressiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Karċinoma taċ-ċellula tal-kliewi

Afinitor huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer avvanzat taċ-ċelluli tal-kliewi, li l-marda tagħhom kompliet tiżviluppa bil-kura jew wara l-kura b'terapija mmirata lejn VEGF.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'Afinitor għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-użu ta' kura tal-kanċer u tkun taht is-superviżjoni tiegħu.

Pożoloġija

Għal skeda ta' doži differenti, Afinitor huwa disponibbli bħala pilloli ta' 2.5 mg, 5 mg u 10 mg.

Id-doża rrakkomandata hija ta' 10 mg everolimus darba kuljum. Il-kura għandha titkompla sakemm jibqa' jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm isseħħ tossiċità li mhijiex aċċettabbli.

Jekk doża ma tittihid, il-pazjent m'għandux jiehu doża addizzjonali, iżda għandu jiehu d-doża preskritta li jkun imiss bħas-soltu.

Aġġustament fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi

L-immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati qawwija u/jew mhux tollerabbli jistgħu jehtiegu tnaqqis fid-doża u/jew twaqqif għal ftit żmien tat-terapija b'Afinitor. Għal reazzjonijiet avversi ta' Grad 1, normalment mhux mehtieg aġġustament tad-doża. Jekk ikun mehtieg tnaqqis fid-doża, id-doża rrakkomandata hija ta' 5 mg kuljum u m'għandhiex tkun anqas minn 5 mg kuljum.

Tabella 1 tagħti fil-qosor ir-rakkomandazzjonijiet bl-aġġustament tad-doża f'każ ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet bl-aġġustament tad-doża b'Afinitor

Reazzjoni Avversa	Gravità ¹	Aġġustament tad-doża b'Afinitor
Pulmonite mhux infettiva Stomatite	Grad 2	Ikkunsidra t-twaqqif tat-terapija sa ma jitjiebu s-sintomi għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda t-trattament b'5 mg kuljum. Waqqaf it-trattament jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien 4 ġimgħat.
	Grad 3	Waqqaf it-trattament sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1. Ikkunsidra li terġa' tagħti t-trattament b'5 mg kuljum. Jekk jerġa' jkun hemm tossiċità fi Grad 3, ikkunsidra li tieqaf.
	Grad 4	Waqqaf it-trattament.
	Grad 2	Waqqaf temporanjament id-doża sakemm dak li jkun ma jirkuprax għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda agħti t-trattament bl-istess doża. Jekk jerġa' jkun hemm stomatite fi Grad 2, waqqaf id-doża sakemm jitjeb f' $\leq$ Grad 1. Erga' agħti t-trattament b'5 mg kuljum.
	Grad 3	Interrompi temporanjament id-doża sakemm dak li jkun jirkupra għal $\leq$ Grad 1. Erga' agħti t-trattament b'5 mg daily.
	Grad 4	Waqqaf t-trattament.
Tossiċitajiet oħrajn mhux ematoloġiċi (eskluzi episodji metabolici)	Grad 2	Jekk it-tossiċità hi tollerabbli, mhux meħtieġ aġġustament tad-doża. Jekk it-tossiċità ssir intollerabbli, interrompi temporanjament id-doża sakemm jirkupra għal $\leq$ Grad 1. Erga' ibda agħti t-trattament bl-istess doża. Jekk jerġa' jkun hemm tossiċità fi Grad 2, interrompi t-trattament sakemm jirkupra f' $\leq$ Grad 1. Erga' agħti t-trattament b'5 mg kuljum.
	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ma jkunx hemm titjib f' $\leq$ Grad 1. Ikkunsidra li terġa' tagħti t-trattament b'5 mg daily. Jekk jerġa' jkun hemm tossiċità fi Grad 3, ikkunsidra li tieqaf.
	Grad 4	Waqqaf t-trattament.
Episodji metabolici (eż. iperglicemija, dislipidemija)	Grad 2	Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża.
	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament. Erga' agħti t-trattament b'5 mg daily.
	Grad 4	Waqqaf t-trattament.
Tromboċitopenija	Grad 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ma jkunx hemm titjib f' $\leq$ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erga' agħti t-trattament bl-istess doża.
	Grad 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib f' $\leq$ Grad 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Erga' agħti t-trattament b'5 mg kuljum.

Newtropsenja	Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża.
	Grad 3 (< 1 , $\geq 0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erġa' aġġi t-trattament bl-istess doża.
	Grad 4 ($< 0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Erġa' aġġi t-trattament b'5 mg kuljum.
Newtropsenja febrili	Grad 3	Interrompi d-doża temporanjament sakemm ikun hemm titjib $f \leq$ Grad 2 ($\geq 1.25 \times 10^9/l$) u ma jkunx hemm deni. Erġa' aġġi t-trattament b'5 mg kuljum.
	Grad 4	Waqqaf t-trattament.
¹ Il-gradazzjoni mogħtija skont in-National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

- Indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A) – id-doża rrakkomandata hija 7.5 mg kuljum.
 - Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) – id-doża rrakkomandata hija 5 mg kuljum.
 - Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) – Afinitor huwa rrakkomandat biss jekk il-benefiċċju mixtieq jisboq ir-riskju. F'dan il-każ, m'għandhiex tinqabeż doża ta' 2.5 mg kuljum.
- Għandhom isiru aġġustamenti għad-doża jekk il-qagħda epatika ta' pazjent (Child-Pugh) tinbidel matul il-kura (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Afinitor fit-tfal minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Afinitor għandu jingħata mill-ħalq darba kuljum dejjem fl-istess ħin, mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli Afinitor għandhom jinbelghu shaħ ma' tazza ilma. Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu jew jifarrku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal derivattivi ta' rapamycin jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pulmonite mhux infettiva

Pulmonite mhux infettiva hija effett tal-klassi tad-derivattivi ta' rapamycin, inkluż everolimus. Il-pulmonite mhux infettiva (inkluż mard tal-interstizju tal-pulmun) ġiet irrapurtata b'mod frekwenti f'pazjenti li qed jieħdu Afinitor (ara sezzjoni 4.8). Xi każijiet kienu qawwija u f'okkażjonijiet rari il-pazjent miet. Dijanjosi ta' pulmonite mhux infettiva għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi respiratorji mhux speċifiċi bħalma huma ipoksja, effużjoni fil-plewra, sogħla jew qtugħ ta' nifs, u li f'dawn il-pazjenti kawżi infettivi, neoplastiċi u kawżi oħra mhux mediċinali kienu esklużi permezz ta' investigazzjonijiet xierqa. Infezzjonijiet opportunistiċi bħal pulmonite kkawżata

minn *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/PCP - *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumonia) għandhom jiġu esklużi fid-dijanjozi differenzjali ta' pulmonite mhux infettiva (ara "Infezzjonijiet" hawn taht). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw kwalunkwe sintomi respiratorji għodda jew dawk li jmorru għall-aġar.

Pazjenti li jiżviluppaw tibdil radjologiku li jissuġġerixxi pulmonite mhux infettiva, u li f'it li xejn għandhom sintomi, jistgħu jkomplu l-kura b' Afinitor mingħajr aġġustamenti fid-doża. Jekk is-sintomi jkunu moderati (Grad 2) jew gravi (Grad 3) l-użu ta' kortikosteroidi jista' jkun indikat sakemm jirrisolvu s-sintomi kliniċi.

Għal pazjenti li jeħtieġu l-użu ta' kortikosteroidi għall-kura ta' pulmonite mhux infettiva, tista' tiġi kkunsidrata profilassi għal PJP/PCP.

Infezzjonijiet

Everolimus għandu effetti immunosoppressivi u jista' jippreddisponi l-pazjenti għal infezzjonijiet bil-batterji, bil-fungu, bil-virusi jew bil-protozoan, inklużi infezzjonijiet b'patogeni opportunistiċi (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet lokalizzati u sistemici, inkluż pulmonite, u infezzjonijiet oħrajn bil-batterji, infezzjonijiet invażivi bil-fungu bħal aspergillozi, kandidjasi jew PJP/PCP u infezzjonijiet bil-virusi, inklużi attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B, kienu deskritti f'pazjenti li kienu qed jieħdu Afinitor. Xi wħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu qawwija (eż. wasslu għal sepsis, insuffiċjenza respiratorja jew epatika) u xi kultant fatali.

It-tobba u l-pazjenti għandhom ikunu konxji taż-żieda fir-riskju ta' infezzjoni b' Afinitor. Infezzjonijiet diġà eżistenti għandhom jiġu kkurati kif xieraq u għandhom ikunu riżolti b'mod sħiħ qabel ma tibda l-kura b' Afinitor. Meta jieħdu Afinitor, wieħed għandu jkun viġilanti għas-sintomi u s-sinjali ta' infezzjoni, jekk issir dijanjozi ta' infezzjoni, għandu jibda minnufih b'kura xierqa u jikkunsidra li jwaqqaf Afinitor għal ftit jew għal kollox.

Jekk issir dijanjozi ta' infezzjoni invażiva sistemika tal-fungu, il-kura b' Afinitor għandha titwaqqaf fil-pront u għal dejjem, u l-pazjent għandu jingħata kura xierqa kontra l-fungu.

Każijiet ta' PJP/PCP, uħud b'riżultat fatali, kienu rrapportati f'pazjenti li rċevew everolimus. PJP/PCP tista' tkun assoċjata mal-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi jew sustanzi immunosoppressivi oħra. Għandha tiġi kkunsidrata profilassi għal PJP/PCP meta jkun meħtieġ l-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi jew ta' sustanzi immunosoppressivi oħra.

Reazzjonijiet ipersensittivi

Kienu osservati (ara sezzjoni 4.3) reazzjonijiet ipersensittivi minhabba sintomi marbuta ma' everolimus fosthom, imma mhux biss, anafilassi, qtugħ ta' nifs, fawra, uġiġ fis-sider jew anġiodema (eż. nefha fil-passaġġi tal-arja jew fl-ilsien, bi problemi respiratorji jew le).

L-użu flimkien ta' inibituri tal-enzima li tikkonverti l-ańġjotensin (ACE)

Il-pazjenti li qed jieħdu fl-istess hin terapija b'inibitur ta' ACE (e.g. ramipril) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' anġiodema (eż. nefha tal-passaġġi tal-arja jew tal-ilsien, b'indeboliment respiratorju jew le) (ara sezzjoni 4.5).

Stomatite

Stomatite, inkluż ulċeri fil-ħalq u mukożite orali, hi l-aktar reazzjoni avversa komuni rrapportata f'pazjenti kkurati b' Afinitor (ara sezzjoni 4.8). L-istomatite tidher l-aktar fi żmien 8 ġimgħat ta' trattament. Skont studju magħmul fost grupp wieħed ta' pazjenti li kellhom kanċer fis-sider wara l-menopawża ttrattati b' Afinitor flimkien ma' exemestane jidher li soluzzjoni orali ta' kortikosteroidi mingħajr alkoħol, mogħtija bħala likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq matul l-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament, taf tnaqqas l-inċidenza u l-gravità ta' stomatite (ara sezzjoni 5.1). Għaldaqstant, l-immaniġġjar tal-

istomatite jaf jinkludi użu profilattiku u/jew terapewtiku ta' kura topikali, bħalma hi soluzzjoni orali ta' kortikosteroidi mingħajr alkohol bħala likwidu għat-tlaħliħ tal-halq. Madanakollu prodotti li fihom alkohol, hydrogen peroxide, jodju u derivattivi mis-sagħtar għandhom jiġu evitati minhabba li jistgħu jħarrxu l-kundizzjoni. Hu rrakkomandat monitoraġġ u trattament għal infezzjoni bil-fungu, b'mod speċjali f'pazjenti li qegħdin jiġu ttrattati bi prodotti mediċinali abbażi ta' steroidi. Sustanzi kontra l-fungu m'għandhomx jintużaw sakemm ma tkunx saret dijanjosi ta' infezzjoni bil-fungu (ara sezzjoni 4.5).

Episodji ta' insuffiċjenza tal-kliwi

Kienu osservati każijiet ta' insuffiċjenza tal-kliwi (inkluża insuffiċjenza akuta tal-kliwi), uħud b'riżultat fatali, f'pazjenti ttrattati b'Afinitor (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi, b'mod partikulari f'dawk il-pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju addizzjonali li jistgħu jxekklu aktar il-funzjoni tal-kliwi.

Testijiet tal-laboratorju u monitoraġġ

Funzjoni tal-kliwi

Židiet, ġeneralment ħfief, fil-livelli tal-kreatinina fis-serum, u tal-proteinuria kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi, inkluż kejl tan-nitroġenu tal-urea fid-demm (BUN), tal-proteina urinarja jew kreatinina fis-serum, huwa rrakkomandat qabel il-bidu tal-kura b'Afinitor u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Zokkor fid-demm

Iperglicemija kienet irrappurtata (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ taz-zokkor fis-serum waqt is-sawm huwa rrakkomandat qabel ma tinbeda kura b'Afinitor u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem. Hu rrakkomandat li jkun hemm aktar monitoraġġ meta Afinitor jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li jista' jkollhom iperglicemija. Meta hu possibbli l-aħjar kontroll taz-zokkor għandu jinkiseb qabel ma pazjent jinbeda fuq Afinitor.

Lipidi tad-demm

Dislipidemija (inklużi iperkolesterolemija u ipertrigliceridemija) kienu rrapportati. Huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-kolesterol u t-trigliceridi fid-demm qabel ma tinbeda t-terapija b'Afinitor u wara minn żmien għal żmien, kif ukoll li din tingħata ma' terapija medika xierqa.

Parametri ematoloġiċi

Emoglobina, limfoċiti, newtrofili u plejtlits imnaqqsa ġew irrappurtati (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-għadd tad-demm sħiħ huwa rrakkomandat qabel ma tinbeda l-kura b'Afinitor u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

Tumuri karċinojdi funzjonali

Waqt prova randomizzata, double-blind, multiċentrika fost pazjent b'tumuri karċinojdi funzjonali, Afinitor flimkien ma' depot octreotide tqabbel ma' placebo flimkien ma' depot octreotide. L-istudju ma laħaqx l-endpoint ta' effikaċja (sopravivenza mingħajr progressjoni [PFS]) u s-sopravivenza totali [OS] analiżi interim iffavorixxiet numerikament il-grupp mogħti l-placebo flimkien ma' depot octreotide. Għaldaqstant, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Afinitor f'pazjenti b'tumuri karċinojdi funzjonali ma ġewx stabbiliti.

Fatturi pronjoſtiċi f'tumuri newroendokrini ta' oriġini gastrointestinali jew pulmonari

F'pazjenti b'tumuri gastrointestinali jew newroendokrini pulmonari mhux funzjonali u b'fatturi pronjoſtiċi tajbin fil-linja bażi, eż. ilju bħala l-oriġini ta' tumor primarju u valuri A kromogranini normali bis-sehem, jew mingħajr is-sehem, tal-għadam, għandha ssirihom evalwazzjoni individwali tar-riskji u l-benefiċċji qabel it-tnedija tat-terapija b'Afinitor. L-evidenza rrapurtata kienet waħda limitata fuq il-benefiċċju tal-PFS fis-sottogrupp tal-pazjenti bl-ilju bħala l-oriġini ta' tumor primarju (ara sezzjoni 5.1).

Interazzjonijiet

L-ghoti flimkien ma' impedituri u indutturi ta' CYP3A4 u/jew il-pompa ta' effluss ta' hafna mediċini tal-glikoproteina P (PgP) għandhom jiġu evitati. Jekk ma jistax jiġi evitat li CYP3A4 moderat u/jew l-impeditur jew l-induttur PgP jingħataw flimkien, il-kundizzjoni klinika tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Wiehed jista' jikkunsidra li jaġġusta d-doża ta' Afinitor skont l-AUC mbassra (ara sezzjoni 4.5).

Meta l-kura tingħata flimkien ma' impedituri potenti ta' CYP3A4/PgP din twassal għal żieda kbira fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma (ara sezzjoni 4.5). S'issa m'hemmx informazzjoni biżżejjed sabiex tkun issuġġerita x'doża għandha tingħata f'din is-sitwazzjoni. Għaldaqstant, mhuwiex irrakkomandat li tingħata kura b'Afinitor flimkien ma' impedituri potenti.

Wiehed għandu joqgħod attent meta Afinitor jittiehed flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li jittiehdu mill-ħalq b'indici terapewtiku dejjaq minhabba l-potenzjal ta' interazzjonijiet bejn il-mediċini. Jekk Afinitor jittiehed flimkien ma' substrati ta' CYP3A4 li jittiehdu mill-ħalq b'indici terapewtiku dejjaq (eż. pimozi, terfenadine, astemizole, cisapride, quinidine jew derivati ta' ergot alkaloids), il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal effetti mhux mixtieqa deskritti fl-informazzjoni dwar il-prodott rigward is-substrat ta' CYP3A4 mogħti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

L-espożizzjoni għal everolimus żdiedet f'pazjenti b'indeboliment hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C) tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Afinitor huwa rrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) biss jekk il-benefiċċju potenzjali ma jisboqx ir-riskju (ara sezzjonijiet 4.2 and 5.2).

Bħalissa m'hemmx disponibbli dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja klinika li jsaħħu r-rakkomandazzjonijiet għal aġġustament tad-doża bil-għan li jkun hemm immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Tilqim

L-użu ta' tilqim b'mikrobi haġġin għandu jiġi evitat waqt kura b'Afinitor (ara sezzjoni 4.5).

Lattosju

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Kumplikazzjonijiet biex ifiequ l-feriti

In-nuqqas ta' fejqan ta' feriti huwa effett tal-klassi tad-derivattivi ta' rapamycin, inkluż everolimus. Għaldaqstant, wiehed għandu joqgħod attent meta jintuża Afinitor fil-perijodu ta' madwar l-operazzjoni.

Kumplikazzjonijiet tat-terapija bir-radjazzjoni

Reazzjonijiet għar-radjazzjoni serji u severi (fosthom esofagite mir-radjazzjoni, pnemonite mir-radjazzjoni u ħsara lill-ġilda mir-radjazzjoni), inkluż każijiet fatali, kienu rrapportati meta everolimus ittiehed waqt, jew ftit wara, terapija bir-radjazzjoni. Għalhekk wiehed għandu joqgħod attent għall-żieda qawwiya ta' potenza fit-tossicità mir-radjuterapija f'pazjenti li jiehdu everolimus f'relazzjoni temporali mill-qrib mat-terapija bir-radjazzjoni.

Barra dan, sindrome ta' recall tar-rad jazzjoni (RRS) kien irrapportat f'pazjenti li jiehdu everolimus li rċevew terapija bir-rad jazzjoni fl-imghoddi. F'każ ta' RRS, wiehed għandu jqis li jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament b'everolimus.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Everolimus huwa substrat għal CYP3A4, u huwa wkoll substrat u impeditur moderat ta' PgP. Għalhekk, l-assorbiment u t-tneħħija sussegwenti ta' everolimus jistgħu jkunu influwenzati minn prodotti li jaffettwaw CYP3A4 u/jew PgP. *In vitro*, everolimus huwa impeditur kompetittiv ta' CYP3A4 u impeditur imħallat ta' CYP2D6.

F'Tabella 2 hawn taht hemm lista ta' interazzjonijiet magħrufa u teoretiċi ma' impedituri u indutturi magħżula ta' CYP3A4 u PgP.

Impedituri ta' CYP3A4 u PgP li jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus

Sustanzi li mhumex impedituri ta' CYP3A4 jew ta' PgP jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demmi billi jnaqqsu l-metaboliżmu jew l-effluss ta' everolimus minn ċelluli intestinali.

Indutturi ta' CYP3A4 u PgP li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus

Sustanzi li huma indutturi ta' CYP3A4 jew PgP jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' everolimus fid-demmi billi jżidu l-metaboliżmu jew l-effluss ta' everolimus minn ċelluli intestinali.

Tabella 2 Effetti ta' sustanzi attivi oħrajn fuq everolimus

Sustanza attiva b'interazzjoni	Interazzjoni - Bidla fl-AUC/C _{max} ta' Everolimus Proporzjon medju ġeometriku (firxa osservata)	Rakkomandazzjonijiet fejn tidhol l-ghoti flimkien
Impedituri qawwija ta' CYP3A4/PgP		
Ketoconazole	AUC ↑15.3 drabi (firxa 11.2-22.5) C _{max} ↑4.1 drabi (firxa 2.6-7.0)	Mhuwiex irrakkomandat li tinghata kura b' Afinitor flimkien ma' impedituri qawwija.
Itraconazole, posaconazole, voriconazole	Ma gietx studjata. Mistennija zieda qawwija fil-koncentrazzjoni ta' everolimus.	
Telithromycin, clarithromycin		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Impedituri moderati ta' CYP3A4/PgP		
Erythromycin	AUC ↑4.4 drabi (firxa 2.0-12.6) C _{max} ↑2.0 drabi (firxa 0.9-3.5)	Oqghod attent meta ma tistax tevita milli taghti flimkien impedituri moderati ta' CYP3A4 jew impedituri ta' PgP. Jekk il-pazjenti jehtiegu li jinghataw ukoll impeditur moderat ta' CYP3A4 jew ta' PgP, tista' tikkunsidra li tnaqqas id-doza ghal 5 mg kuljum jew ghal 2,5 mg kuljum. Madanakollu, m'hemmx informazzjoni klinika
Imatinib	AUC ↑ 3.7 drabi C _{max} ↑ 2.2 drabi	
Verapamil	AUC ↑3.5 drabi (firxa 2.2-6.3) C _{max} ↑2.3 drabi (firxa 1.3-3.8)	

Ciclosporin orali	AUC ↑2.7 drabi (firxa 1.5-4.7) C _{max} ↑1.8 drabi (firxa 1.3-2.6)	dwar dan l-aġġustament tad-doża. Minhabba d-differenza ta' bejn is-suġġetti l-aġġustamenti rrakkomandati fid-doża jistgħu ma jkunux l-aħjar għall-individwi kollha, għaldaqstant huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-effetti sekondarji (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Jekk l-inibitur moderat jitwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas 2 sa 3 ijiem (hin medju tal-eliminazzjoni għall-inibituri moderati użati bl-aktar mod komuni) qabel id-doża ta' Afinitor titregġa' lura għad-doża mogħtija qabel ma bdew jingħataw flimkien.
Cannabidiol (inibitur tal-PgP)	AUC ↑2.5 darbiet C _{max} ↑2.5 darbiet	
Fluconazole	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Diltiazem	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Dronedarone	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Amprenavir, fosamprenavir	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni.	
Meraq ta' trong jew ikel iehor li jaffettwa s-CYP3A4/PgP	Ma ġietx studjata. Mistennija żieda fl-espożizzjoni (l-effett ivarja hafna).	M'għandhomx jingħataw flimkien.
Indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4		
Rifampicin	AUC ↓63% (firxa 0-80%) C _{max} ↓58% (firxa 10-70%)	Evita li tuża indutturi qawwija ta' CYP3A4 flimkien. Jekk il-pazjenti jehtieġu li jingħatw ukoll induttur qawwi ta' CYP3A4, wiehed għandu jikkunsidra li jżid id-doża ta' Afinitor minn 10 mg kuljum għal 20 mg kuljum b'żieda ta' 5 mg kull darba jew inqas applikabbli fir-4 u t-8 gurnata wara li jinbeda l-induttur. Hu mbassar li din id-doża ta' Afinitor tirrangja l-AUC skont il-firxa osservata mingħajr indutturi. Madanakollu, m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-aġġustament ta' din id-doża. Jekk il-kura bl-induttur titwaqqaf, ikkunsidra perijodu biex jitneħħa mill-ġisem ta' mill-inqas tlieta sa hamest ijiem (żmien raġonevoli biex l-induzzjoni tal-enzima titwaqqaf b'mod sinifikanti), qabel id-doża ta' Afinitor titregġa' lura għad-doża mogħtija qabel ma bdew jingħataw flimkien.
Dexamethasone	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	
Efavirenz, nevirapine	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis fl-espożizzjoni.	
St John's Wort (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Ma ġietx studjata. Mistenni tnaqqis qawwi fl-espożizzjoni.	Preparazzjonijiet li fihom is-St John's Wort m'għandhomx jintużaw waqt li qed tingħata kura b'everolimus.

Agenti li l-konċentrazzjoni tagħhom tal-plażma tista' titbiddel b'everolimus

Skont riżultati *in vitro*, il-konċentrazzjonijiet sistemici miksuba wara li nġhatat doża orali ta' 10 mg kuljum ma jgħinx biex ikun hemm impediment ta' PgP, CYP3A4 u CYP2D6. Madanakollu, mhuwiex eskluż li jkun hemm impediment ta' CYP3A4 u ta' PgP fl-imsaren. Studju ta' interazzjoni f'suġġetti b'saħħithom wera li l-ġhoti ta' doża ta' midazolam mill-halq, sonda ta' substrat ta' CYP3A, sensitiv, ma' everolimus wassal għal żieda ta' 25% ta' midazolam fis- C_{max} u għal żieda ta' 30% fl-AUC_(0-inf) ta' midazolam. Huwa probabbli li l-effett isehh minhabba l-impediment ta' CYP3A4 fl-imsaren minn everolimus. Għaldaqstant, everolimus jista' jaffettwa il-bijodisponibbiltà ta' sustanzi mogħtija flimkien mill-halq li huma substrati ta' CYP3A4. Madankollu, mhuwiex mistenni effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 mogħtija b'mod sistemiku (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti flimkien ta' everolimus u depot octreotide żied is- C_{min} ta' octreotide bi proporzjon medja ġeometrika (everolimus/placebo) ta' 1.47%. Ma setax ikun stabbilit l-effett klinikament qawwi fuq ir-rispons min-naha tal-pazjenti b'tumuri newroendokriniċi dwar l-effikaċja.

L-ġhoti flimkien ta' everolimus u exemestane żied is- C_{min} u C_{2h} ta' exemestane b'45% u b'64%, rispettivament. Madanakollu, il-livelli oestradjoli korrispondenti fi stat stabbli (4 ġimgħat) ma kienux differenti bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Ma kienx hemm żieda fir-reazzjonijiet avversi b'rabta ma' exemestane f'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat bl-ormonu tar-riċettur pożittiv mogħtija din it-taħlita. Iż-żieda fil-livelli ta' exemestane aktarx ma jkollhiex effett fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

L-użu flimkien ta' inibituri tal-enzima li tikkonverti l-aṅġjotensin (ACE)

Il-pazjenti li qed jiehdu fl-istess hin terapija b'inibitur ta' ACE (e.g. ramipril) jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' angjoedima (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

Ir-rispons immun għat-tilqim jista' jiġi affettwat u, għalhekk, it-tilqim jista' jkollu anqas effett waqt kura b'Afinitor. L-użu ta' tilqim ħaj għandu jiġi evitat waqt kura b'Afinitor (ara sezzjoni 4.4). Eżempji ta' tilqim ħaj huma: it-tilqim tal-influenza għal ġol-immieher, tal-ħożba, tal-gattone, tar-rubella, tal-poljo mill-halq, tal-BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), tal-*yellow fever*, tal-ġidri r-riħ, u tat-tifojde TY21a.

Trattament b'radjazzjoni

Kienet irrappurtata żieda qawwija ta' potenza fit-tossiċità mit-trattament b'radjazzjoni fost pazjenti mogħtija everolimus (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw metodu mill-aktar effettiv ta' kontraċezzjoni (eż. orali, injezzjoni, metodu ppjantat ta' kontroll tat-twelid ormonali li ma fihx estrogeni, kontraċettivi li fihom il-proġesteronu, isterektomija, irbit tat-tubi, astinenza totali, metodi ta' barriera, apparat fl-utru [IUD], u/jew sterilizzazzjoni tal-mara/tar-raġel) waqt li jkunu qed jingħataw everolimus, u sa 8 ġimgħat wara li tintemm il-kura. Pazjenti rġiel m'għandhomx ma jithallewx milli jippruvaw biex ikollhom tfal.

Tqala

M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu ta' everolimus f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva inklużi tossiċità tal-embriju u tossiċità tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Everolimus mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhuwiex qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk everolimus jitneħhiex mal-halib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, fil-firien, everolimus u/jew il-metaboliti tiegħu jgħaddu b'mod faċli għal ġol-halib (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, nisa li qed jieħdu everolimus m'għandhomx ireddegħu tul it-trattament u għal ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Fertilità

Il-potenzjalità għal everolimus li jikkawża infertilità f'pazjenti rġiel u nisa mhix magħrufa, madankollu kien osservat żbilanċ fl-amenorrea (amenorrea sekondarja u irregolaritajiet oħra tal-menstrwazzjoni) u fl-ormon luteinizanti assoċjat (LH)/ormon li jstimula l-follikulu f'pazjenti nisa. Ara wkoll sezzjoni 5.3 għal osservazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku fuq is-sistema riproduttiva tal-irġiel u n-nisa. Fuq bażi ta' sejbiet mhux kliniċi, il-fertilità tar-raġel u tal-mara tista' tkun kompromessa minhabba l-kura b'everolimus (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Afinitor għandu effett żgħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija sabiex joqogħdu attenti huma u jsuqu jew iħaddmu magni jekk iħossu għeja waqt kura b'Afinitor.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà jissejjes fuq dejta miġbura minn 2,879 pazjenti ttrattati b'Afinitor waqt hdax-il studju kliniku, li kienu jikkonsistu f'ħames studji bil-plaċebo f'fażi III, randomizzati u *double-blind* u sitt studji open-label f'fażi I u fażi II, b'rabta mal-indikazzjonijiet approvati.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta' $\geq 1/10$) mid-dejta miġbura dwar is-sigurtà kienu (f'ordni li tibda bl-aktar komuni): stomatite, raxx, għeja, dijarrea, infezzjonijiet, dardir, nuqqas ta' aptit, anemija, disġewżja, pulmonite, edema periferali, ipergliċemija, astenja, ħakk tal-ġilda, tnaqqis fil-piż, ħakk, astenja, edima periferali, iperkolesterolemija, epistassi, soġġla u uġiġħ ta' ras.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-Grad 3-4 frekwenti (inċidenza ta' $\geq 1/100$ sa $< 1/10$) kienu stomatite, anemija, ipergliċemija, infezzjonijiet, għeja, dijarrea, pulmonite, astenja, tromboċitopenija, newtrogenija, dispnea, protenurija, limfopenija, emorraġija, ipofosfatemija, raxx, pressjoni għolja, pulmonite, zieda ta' alanine aminotransferase (ALT), zieda ta' aspartate aminotransferase (AST) u dijabete. Il-grad huma skont Verżjoni 3.0 u 4.03 ta' CTCAE.

Lista ttabulata tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa

It-Tabella 3 tirrappreżenta l-kategorija tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rappurtati waqt l-analiżi miġbura meqjusa biex jingabar tagħrif dwar is-sigurtà. Kull terminu inkluż jissejjes fuq l-oġġla frekwenza rappurtata waqt studju pivotali. Reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-kategorija MedDRA tal-klassi ta' sistemi u organi u tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi studji kliniċi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjonijiet ^{a, *}
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna	Anemija
Komuni	Tromboċitopenija, newtopenija, lewkopenija, limfopenija
Mhux komuni	Panċitopenija
Rari	Aplasija taċ-ċellula l-ħamra pura
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Ipersensittività
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit, iperglicemija, iperkolesterolemija
Komuni	Ipertrigliceridemija, ipofosfatemija, dijabete mellitus, iperlipidemija, ipokalemija, deidrazzjoni, ipokalcemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Nuqqas ta' rqa
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Diżgweżja, uġiġħ ta' ras
Mhux komuni	Agweżja
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Edima fil-kappell tal-ghajn
Mhux komuni	Konguntivite
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb
Disturbi vaskulari	
Komuni	Emorraġija ^b , pressjoni għolja, limfoedema ^g
Mhux komuni	Fawra, trombozi tal-vini mhux superfiċjali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna	Pulmonite ^c , epistassi, sogħla
Komuni	Dispnea
Mhux komuni	Emoptisi, emboliżmu pulmonari
Rari	Sindrome ta' disturb respiratorju akut
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Stomatite ^d , dijarea, dardir
Komuni	Rimettar, ħalq xott, uġiġħ ta' zaqq, infjammazzjoni tal-mukuża, uġiġħ fil-ħalq, dispepsja, disfagġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Żieda ta' Aspartate aminotransferase, żieda fl-alanina aminotransferasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	Raxx, ħakk
Komuni	Ġilda xotta, disturbi fid-dwiefer, alopeċja ħafifa, akne, eritema, onikoklasi, Sindrome tal-eritrodisasteżija palmari-plantari, ġilda titqaxxar, feriti fil-ġilda
Rari	Anġiodema*
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Proteinuria*, żieda fil-kreatinina fid-dem, insuffiċjenza tal-kliewi*
Mhux komuni	Żieda fl-ammont ta' awrina li tghaddi mal-ġurnata, insuffiċjenza akuta tal-kliewi*

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni	Menstrwazzjoni irregolari ^e
Mhux komuni	Amenorrea ^{e*}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni ħafna	Gheja, astenja, edima periferali
Komuni	Deni
Mhux komuni	Ugħigh fis-sider mhux kardijaku, nuqqas ta' fejqan ta' feriti
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Mhux magħruf ^f	Sindrome ta' recall tar-radjażzjoni, żieda qawwija ta' potenza fit-tossiċità ta' tar-reazzjoni mir-radjażzjoni
* a b c d e f g	Ara wkoll s-sottosezzjoni "Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet mhux mixtieqa magħżula" Jinkludu r-reazzjonijiet kollha fil-klassi tal-organu tas-sistema 'infezzjonijiet u infestazzjonijiet' inkluż (komuni) pnemonja, infezzjoni fil-pajp tal-awrina; (mhux komuni) bronkite, herpes zoster (ħruq ta' Sant' Antnin), sepsis, axxess u każijiet iżolati ta' infezzjonijiet opportunistiċi [e.ż. aspergillozi, kandidja, PJP/PCP u epatite B (ara wkoll sezzjoni 4.4)] u (rari) mijokardite virali. Jinkludu episodji differenti fejn joħroġ id-demm minn siti differenti mhux imniżżla individwalment Tinkludi (komuni ħafna) pulmonite, (komuni) disturb tal-interstizju tal-pulmun, infiltrazzjoni tal-pulmun u (rari) emorraġija pulmonari alveolari, tossiċità pulmonari, u alveolite Tinkludi (komuni ħafna) stomatite, (komuni) u stomatite bl-afta, ulċeri fil-ħalq u fl-ilsien u (mhux komuni) glossodinea, glossite Frekwenza bbażata fuq numru ta' nisa minn 10 snin sa 55 sena fid-dejta miġbura Reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq Ir-reazzjoni avversa kienet iddeterminata abbażi tar-rapporti li saru wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. Il-frekwenza kienet iddeterminata abbażi tal-ġabra ta' studji dwar is-sigurtà onkoloġika.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa magħżula

Fl-istudji kliniċi u skont rapporti spontanji wara t-tqegħid fis-suq, everolimus ġie assoċjat ma' każi serji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B, inkluż b'riżultat fatali. Attivazzjoni mill-ġdid tal-infezzjonijiet huwa episodju mistenni matul perijodi ta' immunosuppressjoni.

Waqt studji kliniċi u rapporti spontanji (mhux mitluba) li daħlu wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, everolimus kien assoċjat ma' episodji ta' insuffiċjenza tal-kliwi (inkluż b'riżultat fatali) u ta' proteinuria. Huwa rrakkomandat li jkun hemm osservazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi u rapporti spontanji wara t-tqegħid fis-suq, everolimus ġie assoċjat ma' każijiet ta' amenorrea (amenorrea sekondarja u irregolaritajiet oħra tal-menstrwazzjoni).

Fi studji kliniċi u rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq, everolimus kien assoċjat ma' każijiet ta' PJP/PCP, uħud b'riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi u rapporti spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq, angjoedima kienet irrappurtata ma' u mingħajr l-użu fl-istess waqt ta' inibituri ta' ACE (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti ta' età akbar

F'ġabra ta' tagħrif dwar is-sigurtà, 37% tal-pazjenti ttrattati b'Afinitor kellhom ≥ 65 sena. L-ghadd ta' pazjenti b'reazzjoni avversa li twassal għal twaqqif tal-prodott mediċinali kien oghla f'pazjenti ta' ≥ 65 sena (20% vs. 13%). L-aktar reazzjoni avversa li twassal għal twaqqif kienu l-pulmonite (inkluż mard tal-interstizju tal-pulmun), l-istomatite, l-gheja u d-dispnea.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza rappurtata b'doża eċċessiva fil-bniedem hija limitata ħafna. Doži waħdiet sa 70 mg ngħataw b'tollerabilità akuta aċċettabbli. Miżuri ġenerali ta' kura għandhom jinbdew fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal- proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01EG02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Everolimus huwa impeditur selettiv ta' mTOR (mira mammifera ta' rapamycin). mTOR huwa serine-threonine kinase prinċipali, li l-attività tiegħu hi magħrufa li tiġi suprarregolata f' għadd ta' kanċer fil-bniedem. Everolimus jehel mal-proteina intracellulari FKBP-12, u jiffirma kumpless li jimpedixxi l-attività ta' mTOR complex-1 (mTORC1). L-impediment tar-rotta tas-sinjali minn mTORC1 tfixx il-bdil u s-sintesi ta' proteini billi tnaqqas l-attività ta' ribosomal protein kinase S6 (S6K1) u tal-fattur li jtaqwal il-proteina li tehel E4 tal-eukaryota (4EBP-1) li jirregola l-proteini involuti fiċ-ċiklu taċ-ċelluli, fl-aġġoġenesi u fil-glikolisi. Hu maħsub li S6K1 jiffosforizza l-attivazzjoni tal-funzjoni tad-dominju 1 tar-riċettur ta' estroġenu, li hu responsabbli mill-attivazzjoni tar-riċettur dipendenti fuq il-ligand. Everolimus inaqqas il-livelli tal-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskolari (*vascular endothelial growth factor*); li jsaħħaħ il-proċessi aġġoġenetiċi tat-tumuri. Everolimus huwa impeditur b'saħħtu tat-tkabbir u l-poliferazzjoni ta' ċelluli tat-tumur, ta' ċelluli endoteljali, ta' fibroblasts u ta' ċelluli tal-muskoli lixxi assoċjati mal-vini u ntweru li jnaqqas il-glikolisi f'tumuri solidi *in vitro* u *in vivo*.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider avanzat bl-ormonu tar-riċettur pożittiv

BOLERO-2 (studju CRAD001Y2301), studju randomizzat, *double-blind*, multicentriku f' fażi III ta' Afinitor + exemestane imqabbla ma' placebo + exemestane, sar fost nisa wara l-menopawża b'riċettur tal-estroġenu pożittiv, HER2/neu kanċer tas-sider avanzat negattiv b'rikorrenza jew progressjoni wara terapija b'letrozole jew anastrozole. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont is-sensittività ddokumentata għal terapija ormonali mogħtija qabel u skont il-preżenza ta' metastasi vixxerali. Is-sensittività għal terapija ormonali mghoddija kienet definita jew bħala (1) benefiċċju kliniku ddokumentat (rispons shiħ [CR], rispons parzjali [PR], marda stabbli ≥ 24 ġimgħa) minn mill-inqas terapija ormonali mghoddija waħda f'qagħda avanzata jew (2) mill-inqas 24 xahar ta' terapija ormonali adjuvanti qabel ir-rikorrenza.

L-*endpoint* primarju għall-istudju kien is-sopravivenza hielsa minn progressjoni (PFS) evalwata b'RECIST (Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi), imsejjes fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur (radjoloġija lokali). Analizijiet supportivi PFS kienu bbażati fuq analiżi radjoloġika ċentrali indipendenti.

Endpoints sekondarji kienu jinkludu sopravivenza totali (OS), rata oġġettiva ta' rispons, rata ta' benefiċċju kliniku, sigurtà, tibdil fil-kwalità tal-ħajja (QoL) u kemm idumu biex jaqilbu għall-aġħar ta' ECOG PS (L-istat ta' wirja tal-Grupp dwar l-Onkoloġija Kooperattiva tal-Lvant).

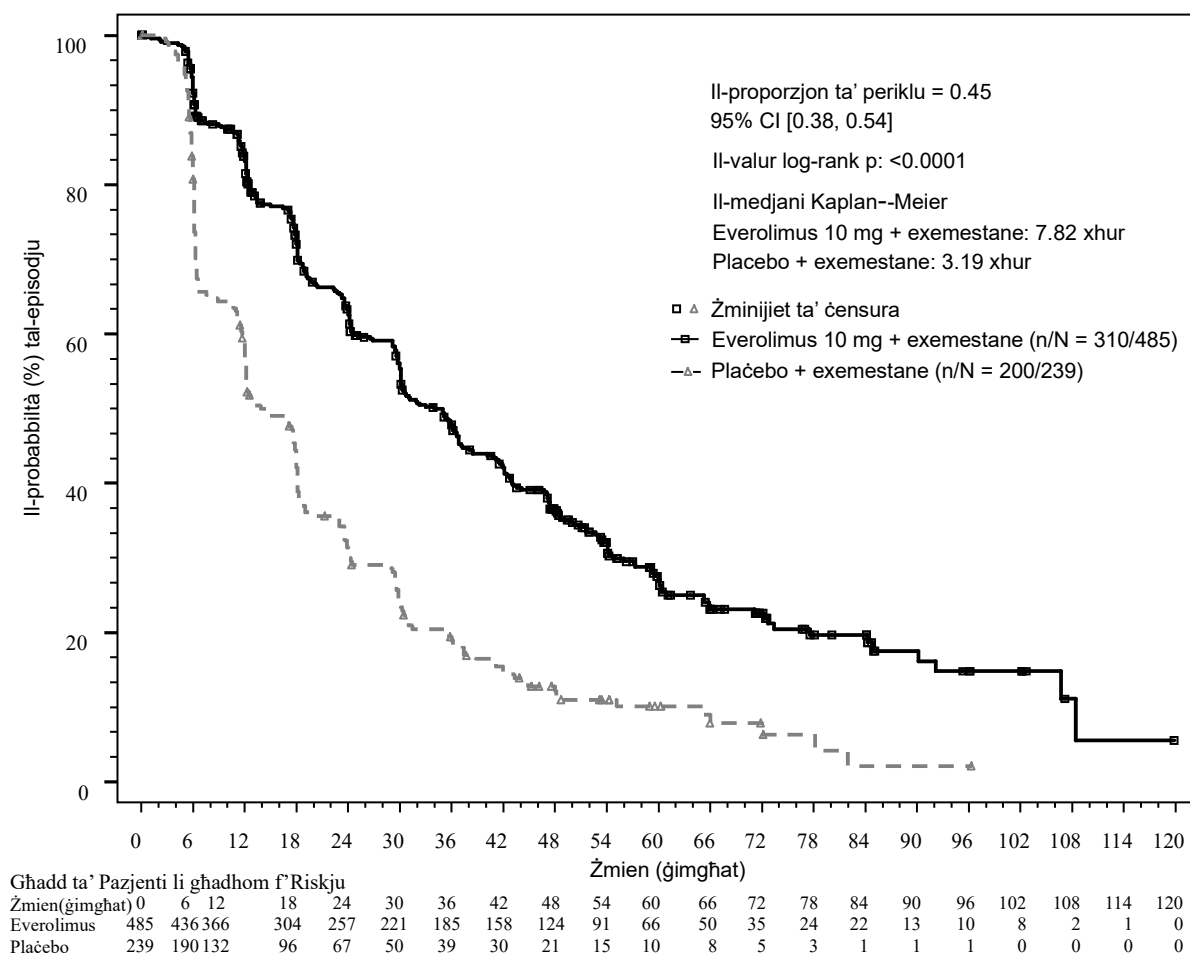
Total ta' 724 pazjent ingħażlu b'mod randomizzat skont proporzjon ta' 2:1 biex ikunu fil-grupp ta' everolimus (10 mg kuljum) + exemestane (25 mg kuljum) flimkien (n=485) jew fil-grupp ta' placebo + exemestane (25 mg kuljum) (n=239). Fil-mument tal-aħħar analiżi tal-OS, id-dewmien medju tal-kura b'everolimus kien ta' 24.0 ġimġhat (medda ta' 1.0-199.1 ġimġhat). Id-dewmien medju tal-kura b'exemestane kien itwal fil-grupp mogħti everolimus + exemestane fid-29.5 ġimġhat (1.0-199.1) imqabbel mal-14.1 ġimġhat (1.0-156.0) fil-grupp mogħti placebo + exemestane.

Ir-riżultati dwar l-effikaċja għall-endpoint primarju ħarġu minn analiżi finali ta' PFS (ara Tabella 4 u Figura 1). Pazjenti fil-grupp mogħti placebo + exemestane ma għaddewx għal everolimus fil-perijodu ta' progressjoni.

Tabella 4 BOLERO-2 riżultati tal-effikaċja

Analizi	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Proporzjon ta' periklu	valur p
Sopravivenza medja hielsa minn progressjoni (xhur) (95% CI)				
Analizi radjoloġiku investigattiva	7.8 (6.9 sa 8.5)	3.2 (2.8 sa 4.1)	0.45 (0.38 sa 0.54)	<0.0001
Analizi radjoloġika indipendenti	11.0 (9.7 sa 15.0)	4.1 (2.9 sa 5.6)	0.38 (0.31 sa 0.48)	<0.0001
Medja tas-sopravivenza totali (xhur) (95% CI)				
Medja tas-sopravivenza totali	31.0 (28.0 – 34.6)	26.6 (22.6 – 33.1)	0.89 (0.73 – 1.10)	0.1426
L-aħjar rispons ġenerali (%) (95% CI)				
Rata ta' rispons objettiv ^b	12.6% (9.8 sa 15.9)	1.7% (0.5 sa 4.2)	n/a ^d	<0.0001 ^e
Rata ta' benefiċċju kliniku ^c	51.3% (46.8 sa 55.9)	26.4% (20.9 sa 32.4)	n/a ^d	<0.0001 ^e
^a Flimkien ma' exemestane ^b Rata ta' rispons objettiv = proporzjon ta' pazjenti b'rispons shiħ jew parzjali ^c Rata ta' benefiċċju kliniku = proporzjon ta' pazjenti b'rispons shiħ jew parzjali jew b'mard stabbli ≥24 ġimġha ^d Ma japplikax ^e Il-valur p jinkiseb mit-test eżatti Cochran-Mantel-Haenszel li juża verżjoni stratifikata tat-test ta' permutazzjoni Cochran-Armitage.				

Figura 1 BOLERO-2 Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni (analizi radjoloġika investigattiva)



L-effett stmat tal-kura ta' PFS gie msahhah b'analizi ppjanata ta' sottogrupp ta' PFS skont stharrig investigattiv. Għas-sottogruppi kollha analizzati (età, sensitività għat-terapija ormonali ta' qabel, numru ta' organi involuti, il-qagħda ta' feriti tal-ghadam biss fil-linja bażi u l-preżenza ta' metastasi vixxerali, u fost is-sottogruppi demografici u prognostici ewlenin) kien hemm effett pożittiv tal-kura b'everolimus + exemestane bil-proporzjon ta' periklu (HR) kontra placebo + exemestane stmata li kienet ta' bejn 0.25 u 0.60.

Ma dehret l-ebda differenza fiż-żmien biex ikun hemm deterjorazzjoni ta' $\geq 5\%$ fil-punteggi tal-qasam globali u funzjonali ta' QLQ-C30 fiż-żewġ gruppi.

BOLERO-6 (Studju CRAD001Y2201), studju f'fażi II dwar everolimus fost tliet gruppi, randomizzat, *open-label* mogħti flimkien ma' exemestane kontra everolimus waħdu kontra capecitabine għat-trattament ta' nisa wara l-menopawża bl-estrogenu tar-riċettur pożittiv, b'HER2/neu kanċer tas-sider negattiv, avanzat lokalment, b'rikorrenza, jew metastatiku wara b'rikorrenza jew progressjoni qabel letrozole jew anastrozole.

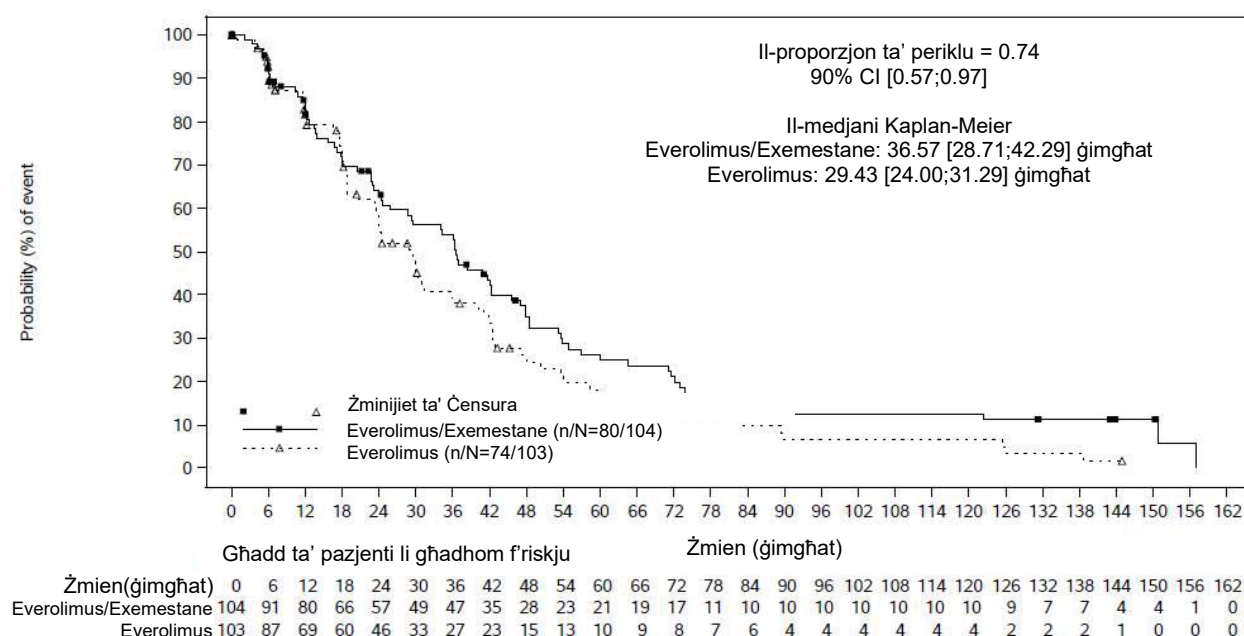
L-objettiv primarju tal-istudju kien li jevalwa l-HR ta' PFS għal everolimus + exemestane kontra everolimus waħdu. L-objettiv sekondarju ewlieni kien li jevalwa l-HR ta' PFS għal everolimus + exemestane kontra capecitabine.

Objettivi sekondarji oħrajn kienu jinkludu evalwazzjoni tal-OS, ir-rata ta' rispons oggettiv, ir-rata ta' benefiċċju kliniku, is-sigurtà, iż-żmien sad-deterjorazzjoni tal-wirja tal-ECOG, iż-żmien sad-deterjorazzjoni tal-QoL, u s-sodisfazzjon tat-trattament (TSQM). Ma kien ippjanat ebda tqabbil statistiku formali.

Total ta' 309 pazjenti ngħazlu kif ġie ġie fi proporzjon ta' 1:1:1 halli jieħdu tahlita ta' everolimus (10 mg kuljum) + exemestane (25 mg kuljum) (n=104), everolimus waħdu (10 mg kuljum) (n=103), jew capecitabine (doża ta' 1250 mg/m² darbtejn kuljum għal ġimagħtejn u wara ġimgha mistrieħ, ċiklu ta' 3 ġimghat) (n=102). Sa dakinhar li ma baqgħetx tingabar id-data, id-dewmien medju tat-trattament kien ta' 27.5 ġimghat (medda ta' 2.0-165.7) għall-grupp mogħti everolimus + exemestane, 20 ġimgha (1.3-145.0) għall-grupp mogħti everolimus, u 26.7 ġimghat (1.4-177.1) għall-grupp mogħti capecitabine.

Ir-riżultat tal-analiżi aħħarija tal-PFS b'154 episodju ta' PFS osservati msejjes fuq evalwazzjoni minn investigatur lokali wera HR stmat ta' 0.74 (90% CI: 0.57, 0.97) favur il-grupp mogħti everolimus + exemestane imqabbel mal-grupp mogħti everolimus. Il-PFS medjan kien ta' 8.4 xhur (90% CI: 6.6, 9.7) u 6.8 xhur (90% CI: 5.5, 7.2), rispettivament.

Figura 2 BOLERO-6 Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni (analiżi radjoloġika investigattiva)



Għall-*endpoint* sekondarju ewlieni tal-PFS l-HR stmat kien ta' 1.26 (90% CI: 0.96, 1.66) favur capecitabine imqabbel mal-grupp mogħti tahlita ta' everolimus + exemestane skont total ta' 148 episodju ta' PFS osservati.

Ir-riżultati tal-*endpoint* sekondarju tal-OS ma kinux konsistenti mal-*endpoint* primarju tal-PRFS, b'tendenza osservata li tiffavorixxi l-grupp mogħti everolimus waħdu. L-HR stmat kien ta' 1.27 (90% CI: 0.95, 1.70) fejn jidholl it-tqabbil tal-OS fil-grupp mogħti everolimus waħdu relattiv għall-grupp mogħti everolimus + exemestane. L-HR stmat għat-tqabbil tal-OS fil-grupp mogħti tahlita ta' everolimus + exemestane relattiv għall-grupp mogħti capecitabine kien ta' 1.33 (90% CI: 0.99, 1.79).

Tumuri newroendokriniċi avanzati ta' oriġini pankreatika (pNET)

RADIANT-3 (studju CRAD001C2324), studju ta' Afinitor f'fażi III, multicentriku, randomizzat, double-blind flimkien mal-aħjar kura ta' fejda (BSC) kontra l-plaċebo flimkien ma' BSC lil pazjenti b'pNET avanzat, wera benefiċċju kliniku statistikament qawwi għal Afinitor imqabbel mal-plaċebo bi 2.4 aktar fid-dewmien tas-sopravivenza medja hielsa mill-progressjoni (PFS) (11.04 xhur kontra 4.6 xhur), (HR 0.35; 95% CI: 0.27, 0.45; p<0.0001) (ara Tabella 5 u Figura 3).

RADIANT-3 involva pazjenti b'pNET avanzat b'differenzi ċari jew moderati li l-marda tagħhom ipprogrressat fi żmien it-12-il xhar ta' qabel. Kura b'analogi ta' somatostatin kienet permessa bhala parti mill-BSC.

L-endpoint primarju għall-istudju kien PFS imkejjel b'RECIST (Kriterju ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumori Solidi). Wara li saret dokumentazzjoni b'mod radjologiku tal-progressjoni, l-investigatur seta' ma jhallix aktar il-pazjenti blinded. Dawk magħżula b'mod randomizzat biex jingħataw il-placebo setgħu jingħataw Afinitor open-label.

Endpoints sekondarji kienu jinkludu s-sigurtà, ir-rata ta' rispons oġġettiv, id-dewmien tar-rispons u s-sopravivenza ġenerali (OS).

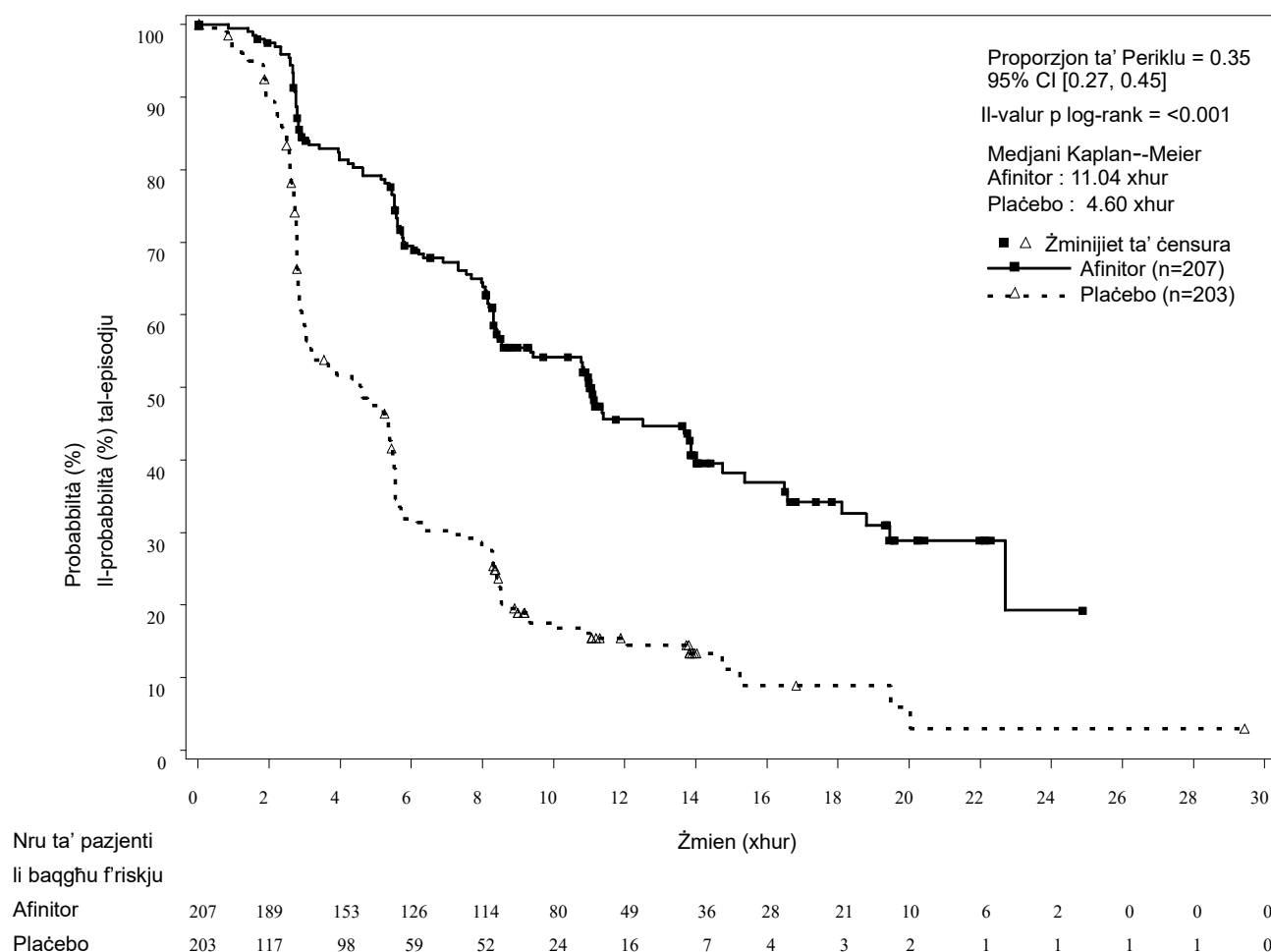
B'kollox, 410 pazjenti kienu randomizzati 1:1 biex jieħdu jew 10 mg/kuljum Afinitor (n=207) jew placebo (n=203). Id-dermografici kienu bbilanċjati sew (età medja 58 sena, 55% rġiel, 78.5 Kawkażjatiċi). Tmienja u hamsin fil-mija tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ngħataw minn qabel terapija sistemika. Id-dewmien medjan tal-kura waqt l-istudju *blinded* kien ta' 37.8 ġimghat (medda ta' 1.1-129.9 ġimghat) għal pazjenti mogħtija everolimus u ta' 16.1 ġimghat (medda ta' 0.4-147.0 ġimghat) għal daww mogħtija placebo.

Wara progressjoni tal-marda jew wara li nkixef x'kienu qed jirċievu l-pazjenti fl-istudju, 172 mill-203 pazjenti (84.7%) inizjalment randomised għal placebo qalbu għal Afinitor *open-label*. It-tul medjan ta' kura *open-label* kien ta' 47.7 ġimghat fost il-pazjenti kollha; 67.1 ġimgha fit-53 pazjent randomised għal everolimus li qalbu għal everolimus *open-label* u 44.1 ġimgha fil-172 pazjent randomised għal placebo li qalbu għal everolimus *open-label*.

Tabella 5 RADIANT-3 – riżultati tal-effikaċja

Popolazzjoni	Afinitor n=207	Placebo n=203	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	Valur-p
Sopravivenza medja tal-progressjoni hielsa (xhur) (95% CI)				
Analizi radjologika mill-investigatur	11.04 (8.41, 13.86)	4.60 (3.06, 5.39)	0.35 (0.27, 0.45)	<0.0001
Analizi radjologika indipendenti	13.67 (11.17, 19.79)	5.68 (5.39, 8.31)	0.38 (0.28, 0.51)	<0.0001
Sopravivenza globali medjana (xhur) (95% CI)				
Sopravivenza globali medjana	44.02 (35.61, 51.75)	37.68 (29.14, 45.77)	0.94 (0.73, 1.20)	0.300

Figura 3 RADIANT-3 – Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni (analizi radjoloġika investigattiva)



Tumuri newroendokrinali avvanzati ta' orijini gastrointestinali jew pulmonari

RADIANT-4 (studju CRAD001T2302), sar studju randomizzat, double-blind, multicentriku, tal-fażi III ta' Afinitor flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) kontra l-placebo flimkien ma' BSC f'pazjenti b'tumuri newroendokrinali avvanzati, iddifferenzjati sew (Grad 1 jew Grad 2) u mhux funzjonali ta' orijini gastrointestinali jew pulmonari mingħajr storja ta' sindrome karċinojdu jew ta' xi sintomi attivi relatati ma' sindrome karċinojdu.

L-*endpoint* primarju tal-istudju kien is-sopravivenza hielsa minn progressjoni (PFS) evalwata mill-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST), ibbażat fuq valutazzjoni radjoloġika indipendenti. L-analiżi ta' appoġġ PFS kienet ibbażata fuq valutazzjoni minn investigatur lokali. L-*endpoints* sekondarji kienu jinkludu s-sopravivenza ġenerali (OS), ir-rata ta' rispons globali, ir-rata tal-kontroll tal-marda, is-sigurtà, il-bidla fil-kwalità tal-ħajja (FACT-G) u ż-mien tad-deterjorament tal-istatus ta' prestazzjoni skont l-Għaqda Dinjija tas-Saħħa (WHO PS).

Total ta' 302 pazjent kienu randomizzati fi proporzjon 2:1 biex jingħataw everolimus (10 mg kuljum) (n=205) jew placebo (n=97). Il-karatteristiċi demografici u tal-mard kienu ġeneralment ibbilanċjati (użu minn età medja ta' 63 sena [medda ta' 22 sa 86], 76% Kawkażjatiċi, bi storja ta' somatostatin analoga minn qabel [SSA]). It-tul medjan tal-kura *blinded* kien 40.4 ġimghat għall-pazjenti li ngħataw Afinitor u 19.6 ġimghat għal dawk li ngħataw placebo. Wara analiżi tal-PFS primarja, 6 pazjenti mill-grupp tal-placebo qalbu għal everolimus open-label.

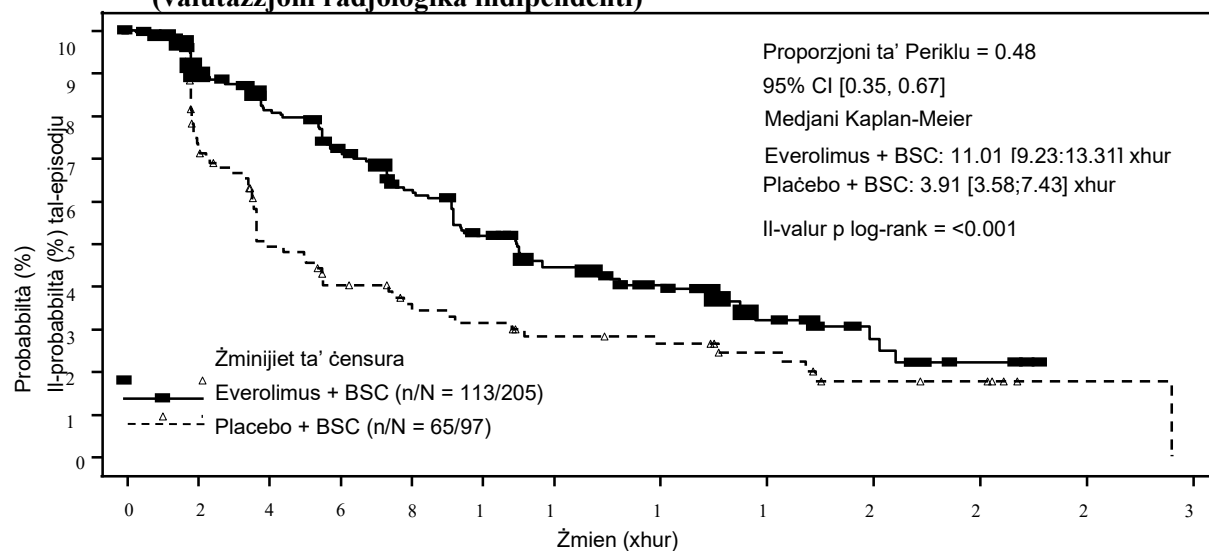
Ir-riżultati tal-effikaċja għall-*endpoint* primarju tal-PFS (analizi radjoloġika indipendenti) inkisbu minn analizi finali tal-PFS (ara Tabella 6 u Figura 4). Ir-riżultati tal-effikaċja għal PFS (analizi radjoloġika indipendenti) inkisbu mill-analizi finali tal-OS (ara Tabella 6).

Tabella 6 RADIANT-4 – Riżultati tas-sopravivenza tal-progressjoni hielsa

Popolazzjoni	Afinitor n=205	Plaċebo n=97	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	Valur p ^a
Sopravivenza medja tal-progressjoni hielsa (xhur) (95% CI)				
Analizi radjoloġika mill-investigatur	11.01 (9.2, 13.3)	3.91 (3.6, 7.4)	0.48 (0.35, 0.67)	<0.0001
Analizi radjoloġika indipendenti	14.39 (11.24, 17.97)	5.45 (3.71, 7.39)	0.40 (0.29, 0.55)	<0.0001

^a Valur p ta' naħa waħda minn test log-rank stratifikat

Figura 4 RADIANT-4 – Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza medja tal progressjoni hielsa (valutazzjoni radjoloġika indipendenti)

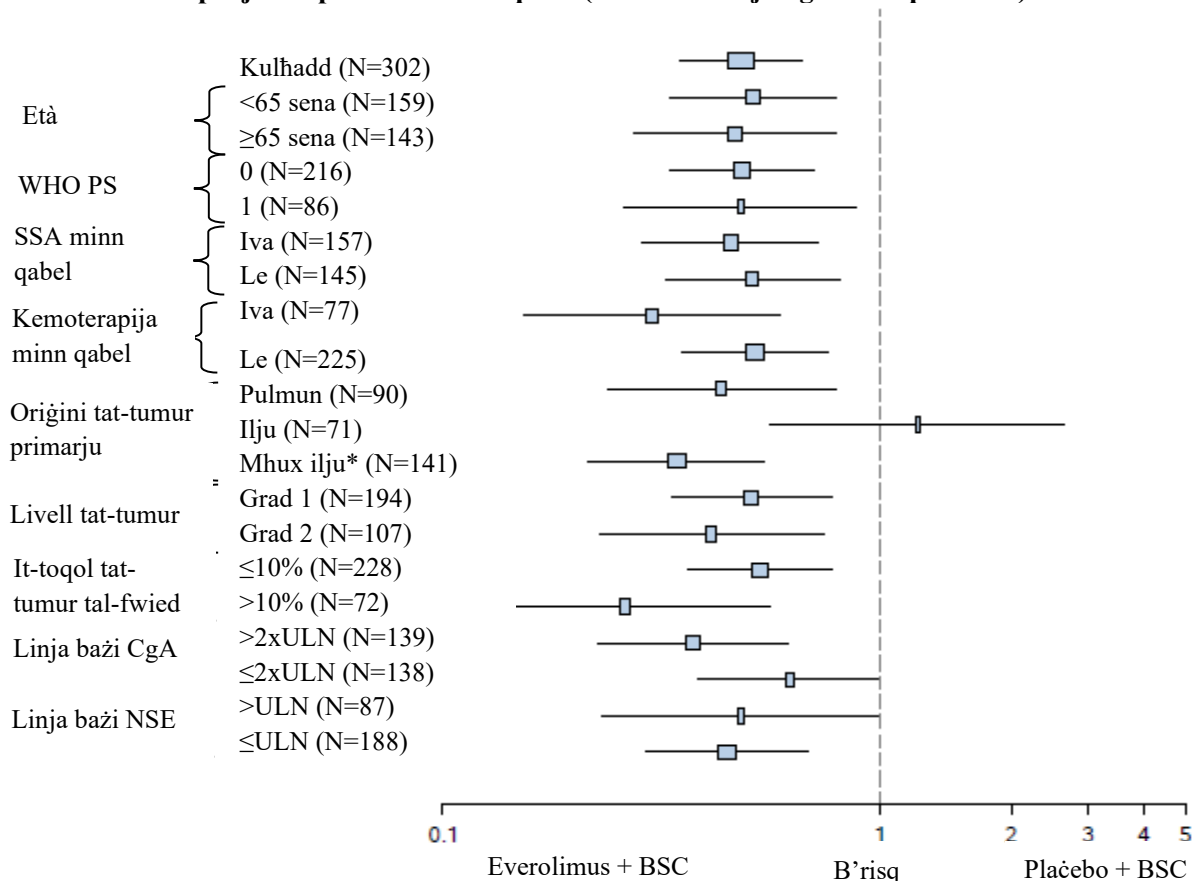


Numru ta' pazjenti li baqgħu f'riskju

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

Waqf analizi supportiva, kien osservat effett pożittiv tat-trattament fis-sottogruppi kollha ħlief fis-sottogrupp ta' pazjenti b'ilju bħala sit primarju tal-origini tat-tumur (Ilju: HR=1.22 [95% CI: 0.56 sa 2.65]; Mhux ilju: HR=0.34 [95% CI: 0.22 sa 0.54]; Pulmun: HR=0.43 [95% CI: 0.24 sa 0.79]) (ara Figura 5).

Figura 5 RADIANT-4 – Riżultati ta' sopravivenza hielsa mill-progressjoni f' sottogrupp ta' pazjenti speċifikat minn qabel (konsulta radjoloġika indipendenti)



*Mhux ilju: l-istonku, il-musrana l-hoxna, rektum, appendiċi, il-musrana l-ghamja, duodenum, jejunum, karċinoma ta' origini primarja mhux magħrufa u ta' origini gastrointestinali oħra

ULN: L-oghla limitu tan-normal

CgA: Kromogranin A

NSE: Enolaži newroni speċifika

Proporzjon ta' periklu (95% CI) sknt il-mudell stratifikat Cox.

L-analiżi tas-sopravivenza globali (OS, overall survival) finali ma wrietx differenza statistikament sinifikanti bejn dawk il-pazjenti li rċewew Afinitor jew placebo waqt il-perjodu ta' trattament blinded tal-istudju (HR=0.90 [95% CI: 0.66 sa 1.22]).

Fiż-żewġ gruppi ma ġiet osservata l-ebda differenza fiż-żmien biex ikun hemm deterjorazzjoni definittiva tal-WHO PS (HR=1.02; [95% CI: 0.65, 1.61]) u ma ġiet innutata l-ebda differenza fil-punteġġ totali (FACT-G skor totali ta' HR=0.74; [95% CI: 0.50, 1.10]) taż-żmien biex ikun hemm deterjorazzjoni definittiva fil-kwalità tal-ħajja.

Karċinoma avanzata taċ-ċellula tal-kliewi

RECORD-1 (studju CRAD001C2240), studju internazzjonali, multicentriku, randomizzat, *double-blind*, tal-fażi III, li jqabbel everolimus 10 mg kuljum ma' placebo, it-tnejn li huma flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ, sar f'pazjenti b'kanċer metastatika taċ-ċelluli tal-kliewi li l-marda tagħhom kienet infirxet waqt jew wara l-kura b'terapija b'VEGFR-TKI (impeditur tyrosine kinase tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir vaskulari tal-endotelju) (sunitinib, sorafenib, jew kemm sunitinib kif ukoll sorafenib). Kura mogħtija qabel b'bevacizumab u interferon-α kienet permessa wkoll. Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-punteġġ pronostku Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (gruppi ta' riskju favorevoli- vs. intermedji- vs. mhux tajjeb) u l-kura li nġatat qabel kontra l-kanċer (kura 1 vs. 2 kuri b'VEGFR-TKIs).

Sopravivenza hielsa wara li l-marda marret għall-agħar, dokumentata bl-użu ta' RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - Kriterji ta' Stima tar-Rispons f' Tumuri Solidi) u stmata permezz ta' analiżi *blinded*, indipendenti, ċentrali, kienet il-punt aħħari primarju. Punti aħħarija sekondarji inkludew sigurtà, rata ta' rispons oġġettiv tat-tumur, sopravivenza globali, sintomi relatati mal-marda, u l-kwalità tal-ħajja. Wara progressjoni dokumentata b'mod radjoloġiku, il-pazjenti setgħu jiġu *unblinded* mill-investigatur: dawk li nżertaw ingħažlu biex jingħataw il-plaċebo setgħu mbagħad jingħataw everolimus *open-label* 10 mg kuljum. Il-Kumitat Indipendenti għall-Monitoraġġ tad-Dejta (*Independent Data Monitoring Committee*) irrakkomanda l-waqfien ta' din il-prova fiż-żmien tat-tieni analiżi interim minhabba li l-punt aħħari primarju kien intlaħaq.

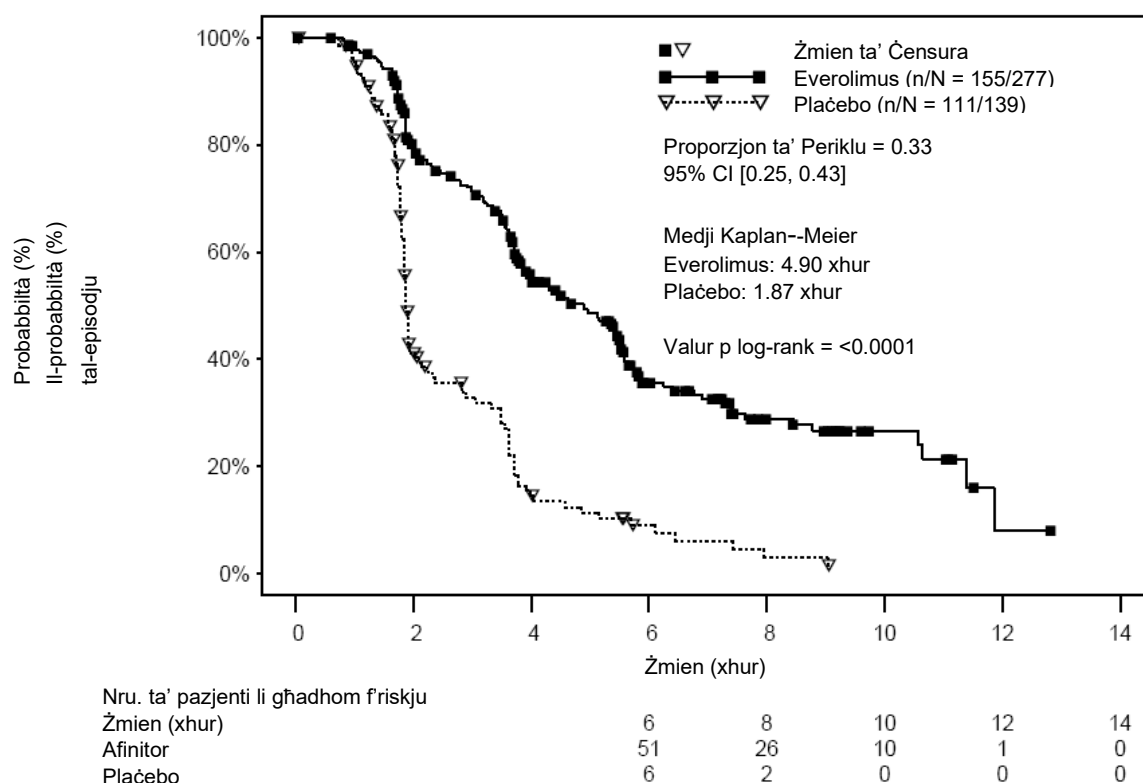
B'kollox, 416-il pazjent inżertaw ingħažlu 2:1 biex jingħataw Afinitor (n=277) jew plaċebo (n=139). Id-demografiji kienu bbilanċjati tajjeb (età medja tal-pazjenti flimkien [61 sena; medda 27-85], 78% irġiel, 88% Kawkasiċi, numru ta' terapiji VEGFR-TKI li ngħataw qabel [1-74%, 2-26%]). Id-dewmien medjan tal-kura waqt l-istudju *blinded* kien ta' 141 jum (medda ta' 19-451 jum) għal pazjenti mogħtija everolimus u ta' 60 jum (medda ta' 21-295 jum) għal dawk mogħtija plaċebo.

Afinitor kien superjuri għall-plaċebo fil-punt aħħari primarju ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni, bi tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ta' 67% fir-riskju ta' progressjoni jew mewt (ara Tabella 7 u Figura 6).

Tabella 7 RECORD-1 – Riżultati ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni

Popolazzjoni	n	Afinitor n=277	Plaċebo n=139	Proporzjon ta’ periklu (95%CI)	Valur-p
		Medja tas-sopravivenza hielsa minn progressjoni (xhur) (95% CI)			
Analizi primarja					
Kollha (reviżjoni <i>blinded</i> indipendenti ċentrali)	416	4.9 (4.0-5.5)	1.9 (1.8-1.9)	0.33 (0.25-0.43)	<0.0001 ^a
Analizi ta’ support/sensittività					
Kollha (reviżjoni lokali mill-investigatur)	416	5.5 (4.6-5.8)	1.9 (1.8-2.2)	0.32 (0.25-0.41)	<0.0001 ^a
Punteġġ <i>pronostiku</i> MSKCC (analizi ċentrali u indipendenti <i>blinded</i>)					
Riskju favorevoli	120	5.8 (4.0-7.4)	1.9 (1.9-2.8)	0.31 (0.19-0.50)	<0.0001
Riskju intermedju	235	4.5 (3.8-5.5)	1.8 (1.8-1.9)	0.32 (0.22-0.44)	<0.0001
Riskju mhux tajjeb	61	3.6 (1.9-4.6)	1.8 (1.8-3.6)	0.44 (0.22-0.85)	0.007
^a Test log-rank stratifikat					

Figura 6 RECORD-1 – Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni (analizi radjoloġika investigattiva)



Rati ta' PFS f'sitt xhur kienu ta' 36% għal kura b'Afinitor meta mqabbla ma' 9% għall-plaċebo.

Risponsi ogġettivi kkonfermati tat-tumur kienu osservati f'5 pazjenti (2%) li kienu qed jingħataw Afinitor, filwaqt li l-ebda rispons ma kien osservat f'pazjenti li kienu qed jingħataw plaċebo. Għalhekk, il-vantaġġ ta' sopravivenza hielsa mill-progressjoni primarjament jirrifletti l-popolazzjoni bi stabilizzazzjoni tal-marda (jikkorrispondi għal 67% tal-grupp ta' kura b'Afinitor).

Ma giet innutata l-ebda differenza sinifikanti b'mod statistiku fis-sopravivenza globali relatata mal-kura (proportjon ta' periklu 0.87; intervall tal-kunfidenza: 0.65-1.17; $p=0.177$). Il-bidla għal Afinitor *open-label* minhabba li l-marda marret għall-aġar fil-pazjenti li kienu assenjati għall-plaċebo ħawdet l-osservazzjoni ta' kwalunkwe differenza fis-sopravivenza globali relatata mal-kura.

Studji oħrajn

Stomatite hi l-aktar reazzjoni avversa komuni rrapportata f'pazjenti kkurati b'Afinitor (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Skont studju magħmul wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq fost grupp wiehed ta' nisa li kellhom kanċer fis-sider avanzat wara l-menopawża ($N=92$), ingħata trattament topiku b'dexamethasone 0.5 mg/5ml soluzzjoni orali mingħajr alkohol mogħtija bħala likwidu għat-tlahliħ tal-ħalq (4 darbiet kuljum għall-ewwel 8 ġimgħat ta' trattament) lil pazjenti mat-tnedija tat-trattament b'Afinitor (10 mg/jum) flimkien ma' exemestane (25 mg/jum) sabiex tonqos l-inċidenza u l-gravità ta' stomatite. L-inċidenza ta' stomatite fi Grad ≥ 2 fit-8 ġimgħat kienet ta' 2.4% ($n=2/85$ pazjenti evalwabbli) li kienet inqas minn dik irrappurtata storikament. L-inċidenza ta' stomatite fi Grad 1 kienet ta' 18.8% ($n=16/85$) u ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' stomatite fi Grad 3 jew 4. Il-profil ta' sigurtà shiħ f'dan l-istudju kien konsistenti ma' dak stabbilit għal everolimus f'ambjent ta' onkoloġija u tal-kumplex tuberuż tal-isklerożi (TSC - *tuberous sclerosis complex*), hliet għal zieda żgħira fil-frekwenza ta' kandidijasi orali li kienet irrappurtati fi 2.2% ($n=2/92$) tal-pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Afinitor f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-tumuri newroendokriniċi ta' oriġini pankreatika, tumori newroendokrini toraċiki u fil-kanċer taċ-ċelluli tal-kilwa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l-oġġla konċentrazzjonijiet (C_{max}) ta' everolimus jintlaħqu f'hin medju ta' siegħa wara għoti ta' 5 u 10 mg everolimus kuljum f'kundizzjonijiet ta' sawm jew ma' ikla hafifa mingħajr xaham. C_{max} hija fi proporzjon mad-doża bejn id-doži ta' 5 u 10 mg. Everolimus huwa substrat u impeditur moderat ta' PgP.

Effett tal-ikel

F'individwi b'saħħithom, ikliet li fihom hafna xaham naqqsu l-esponiment sistemiku għal everolimus 10 mg (kif imkejje mill-AUC) bi 22% u l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma C_{max} b'54%. Ikliet bi ftit xaham naqqsu l-AUC bi 32% u s- C_{max} bi 42%. L-ikel, madankollu, deher li ma kellux effett fuq il-profil ta' konċentrazzjoni u hin fil-fażi ta' wara l-assorbiment.

Distribuzzjoni

Il-proporzjon ta' everolimus fid-demmi u fil-plażma, li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni fuq medda ta' 5 sa 5,000 ng/ml, huwa minn 17% sa 73%. Madwar 20% tal-konċentrazzjoni ta' everolimus fid-demmi sħiħ jinsab fil-plażma ta' pazjenti bil-kanċer li ngħataw 10 mg everolimus kuljum. L-irbit ma' proteini tal-plażma huwa ta' madwar 74% kemm f'individwi b'saħħithom kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. F'pazjenti b'tumuri solidi avanzati l- V_d kien ta' 191 l għal kompartment ċentrali li jidher u 517 l għal kompartment periferali li jidher.

Bijotrasformazzjoni

Everolimus huwa substrat ta' CYP3A4 u PgP. Wara għoti mill-ħalq, everolimus huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola fid-demmi tal-bniedem. Sitt metaboliti ewlenin ta' everolimus kienu osservati fid-demmi tal-bniedem, inklużi tliet metaboliti monoidrosilati, żewġ prodotti idrolitiċi ċirku miftuħ u konjugat fosfatidylcholine ta' everolimus. Dawn il-metaboliti kienu identifikati wkoll fl-ispeċi ta' annimali użati fi studji ta' tossiċità, u wrew attività ta' madwar 100 darba anqas minn everolimus innifsu. Għal din ir-raġuni, everolimus huwa kkunsidrat li jikkontribwixxi għall-biċċa l-kbira tal-attività farmakoloġika globali.

Eliminazzjoni

Il-medja tat-tneħħija orali (CL/F) ta' everolimus wara doża ta' 10 mg kuljum f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati kienet ta' 24.5 l/siegħa. Il-half-life medja ta' eliminazzjoni hija ta' madwar 30 siegħa.

Ma saru l-ebda studji speċifiċi dwar it-tneħħija f'pazjenti morda bil-kanċer; madankollu, hija disponibbli dejta minn studji f'pazjenti bi trapijanti. Wara l-għoti ta' doża waħda ta' everolimus immarkat bir-raġġi flimkien ma' ciclosporin 80% tar-radjuattività kienet irkuprata mill-ippurgar, filwaqt li 5% kienet imneħħija mal-awrina. Is-sustanza oriġinali ma kintx osservata fl-awrina jew fl-ippurgar.

Farmakokinetika fl-istat fiss

Wara l-għoti ta' everolimus f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l-AUC_{0-τ} fl-istat fiss kienet fi proporzjon mad-doża fuq il-medda ta' doża bejn 5 u 10 mg kuljum. L-istat fiss inkiseb fi żmien ġimagħtejn. Is- C_{max} huwa fi proporzjon mad-doża bejn id-doži ta' 5 u 10 mg. t_{max} jseħħ minn siegħa

sa sagħtejn wara li tingħata d-doża. Kien hemm korrelazzjoni sinifikanti bejn $1-AUC_{0-\tau}$ u l-koncentrazzjoni fil-livell l-aktar baxx tagħha fl-istat fiss qabel ingħatat id-doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-farmakokinetika ta' everolimus ġew stmati f'żewġ studji b'doża waħda ta' pilloli Afinitor mill-ħalq fi 8 u 34 individwu b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fl-ewwel studju, $1-AUC$ medja ta' everolimus fi 8 individwi b'indeboliment moderat tal-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh B) kienet id-doppju ta' dik osservata fi 8 individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Fit-tieni studju ta' 34 individwu b'funzjoni tal-fwied indebolita differenti imqabbla ma' individwi normali, kien hemm żidiet ta' 1.6, 3.3, u 3.6 drabi fl-esponiment (i.e. AUC_{0-inf}) għal individwi b'indeboliment hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u qawwi (Child-Pugh C) tal-fwied, rispettivament.

Simulazzjonijiet ta' farmakokinetika b'ħafna doži ssostni r-rakkomandazzjonijiet ta' għoti ta' doži lill-individwi b'indeboliment tal-fwied abbażi tal-istat ta' Child-Pugh tagħhom.

Ibbażat fuq ir-riżultati taż-żewġ studji, aġġustament fid-doża huwa rrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' 170 pazjent b'tumuri solidi avanzati, l-ebda influwenza sinifikanti ta' tneħħija tal-kreatinina (25-178 ml/min) ma kienet osservata fuq $is-CL/F$ ta' everolimus. Indeboliment tal-kilwa wara trapjant (medda ta' tneħħija tal-kreatinina minn 11-107 ml/min) m'affettwatx il-farmakokinetika ta' everolimus f'pazjenti bi trapjanti.

Pazjenti anzjani

Fi stima farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti morda bil-kanċer, ma kienet osservata l-ebda influwenza sinifikanti tal-età (27-85 sena) fuq it-tneħħija orali ta' everolimus.

Etniċità

Tneħħija orali (CL/F) tixxiebha fil-pazjenti Ġappuniżi u Kawkażiċi morda bil-kanċer u b'funzjonijiet tal-fwied jixxiebhu. Fuq bażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, CL/F hija ta' madwar 20% oghla f'pazjenti suwed bi trapjant.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' qabel l-użu kliniku ta' everolimus kien stmat fil-ġrieden, fil-firien, fi ħnieżer ta' razza żgħira, fix-xadini u fil-fniek. L-organi fil-mira ewlenija kienu s-sistemi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (deġenerazzjoni tubulari tat-testikoli, tnaqqis fl-ammont tal-isperma fl-epididymis u atrofiġja tal-utru) f'diversi speċi; il-pulmuni (żieda fil-makrofagi tal-alveoli) fil-ġrieden u l-firien; il-frixa (degranulazzjoni u vakulazzjoni ta' ċelluli tal-exocrine f'xadini u ħnieżer ta' razza żgħira), rispettivament, u deġenerazzjoni ta' ċelluli islets f'xadini), u l-ġhajnejn (opaċitajiet tal-lenti fil-linja ta' sutura anterjuri) fil-firien biss. Tibdiliet żgħar fil-kliwi dehru fil-far (taħrix ta' lipofuscin relatat mal-età fl-epitelju tubulari, żieda fl-idronefrozi) u fil-ġurdien (taħrix ta' feriti li diġà hemm). Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità fil-kliwi fix-xadini jew fil-ħnieżer ta' razza żgħira.

Everolimus deher li jharrax b'mod spontanju mard li jkun hemm diġà (mijokardite kronika fil-firien, infezzjoni tal-plażma u l-qalb bil-virus coxsackie fix-xadini, infestazzjoni b'coccidia fl-apparat gastrointestinali tal-ħnieżer żgħar, ġrieħi fil-ġilda fil-ġrieden u x-xadini). Dawn is-sejbiet kienu ġeneralment osservati fil-livelli tal-esponiment sistemiku fil-medda tal-esponiment terapewtiku jew

f'livell oghla, bl-eċċezzjoni tas-sejbiet fil-firien, li sehnew f'esponiment anqas minn dak terapewtiku minhabba distribuzzjoni għolja fit-tessuti.

Fi studju ta' fertilità tar-raġel fil-firien, il-morfologija tat-testikoli kienet affettwata f'doża ta' 0.5 mg/kg u aktar, u l-motilità tal-isperma, l-għadd ta' sperma, u l-livelli ta' testosterone fil-plażma kienu mnaqqsa f'doża ta' 5 mg/kg li kkawżat tnaqqis fil-fertilità tar-raġel. Kien hemm evidenza ta' reversibilità.

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali l-fertilità femminili ma kinitx affettwata. Madankollu, dożi orali ta' everolimus f'firien femminili ta' ≥ 0.1 mg/kg (madwar 4% tal-AUC₀₋₂₄ siegħa f'pazjenti li jirċievu d-doża ta' 10 mg kuljum) wasslu għal żidiet fit-telf tal-fetu qabel l-impjantazzjoni.

Everolimus għadda għal għol-plaċenta u kien tossiku għall-fetu. Fil-firien, everolimus ikkawża tossiċità tal-fetu/embriju f'esponiment sistemiku anqas mil-livell terapewtiku. Dan intwera bħala mortalità u piż tal-fetu mnaqqas. L-inċidenza ta' varjazzjonijiet skeletrali u malformazzjonijiet (eż. sternu mixquq) żdiedet f'dożi ta' 0.3 u 0.9 mg/kg. Fil-fniek, it-tossiċità tal-embriju kienet evidenti bħala żieda ta' risorbimenti tard.

Studji ta' tossiċità tal-ġeni li inkludew punti aħharin ta' tossiċità tal-ġeni rilevanti ma wrew l-ebda evidenza ta' attività klastoġenika jew mutagenika. L-għoti ta' everolimus sa sentejn ma indikax potenzjal onkoġeniku fil-ġrieden u l-firien sal-ogħla dożi, li jikkorrispondu rispettivament għal 3.9 u 0.2 drabi l-esponiment kliniku stmat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Butylhydroxytoluene

Magnesium stearate

Lactose monohydrate

Hypromellose

Crospovidone type A

Lactose anhydrous

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Aluminju/poliamide/aluminju/folja tal-PVC li fiha 10 pilloli.

Afinitor 2.5 mg pilloli

Pakketti fihom 30 jew 90 pillola.

Afinitor 5 mg pilloli

Pakketti fihom 10, 30 jew 90 pillola.

Afinitor 10 mg pilloli

Pakketti fihom 10, 30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Afinitor 2.5 mg pilloli

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

Afinitor 5 mg pilloli

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

Afinitor 10 mg pilloli

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 03 t'Awwissu 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 02 t'April 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472 Targu Mures
Ir-Rumanija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Afinitor 2.5 mg pilloli
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola
90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Afinitor 2.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Afinitor 2.5 mg pilloli
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Afinitor 5 mg pilloli
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli
30 pillola
90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/538/007	10 pilloli
EU/1/09/538/001	30 pillola
EU/1/09/538/003	90 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Afinitor 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Afinitor 5 mg pilloli
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Afinitor 10 mg pilloli
everolimus

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 10 mg everolimus.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lattosju. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli
30 pillola
90 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/538/008	10 pilloli
EU/1/09/538/004	30 pillola
EU/1/09/538/006	90 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Afinitor 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Afinitor 10 mg pilloli
everolimus

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Afinitor 2.5 mg pilloli

Afinitor 5 mg pilloli

Afinitor 10 mg pilloli

everolimus

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Afinitor u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Afinitor
3. Kif għandek tiegħu Afinitor
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Afinitor
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Afinitor u għalxiex jintuża

Afinitor huwa medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva everolimus. Everolimus inaqqas l-ammont ta' demm li jgħaddi fit-tumur u jnaqqas ir-rata li biha ċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jinfirxu.

Afinitor jintuża biex jittratta pazjenti adulti b':

- kanċer tas-sider avanzat bl-ormonu tar-riċettur pożittiv f'nisa li qabżu l-menopawża, li għalihom kurii oħrajn (hekk imsejha “inibituri tal-aromatasi mhux sterojdali”) m'għadhomx jikkontrollaw il-marda. Jingħata flimkien ma' tip ta' medicina msejha exemestane, inibitur tal-aromatasi sterojdali, li tintuża f'terapija ormonali kontra l-kanċer.
- tumuri avanzati msejha tumuri newroendokriniċi li jibdw mill-istonku, mill-imsaren, mill-pulmun jew mill-frixa. Jingħata jekk it-tumuri huma inoperabbli u ma jipproduċux b'mod eċċessiv ormoni speċifiċi jew sustanzi naturali oħrajn relatati.
- kanċer avanzat tal-kilwa (kanċer avanzata taċ-ċellula tal-kilwa), fejn kuri oħra (hekk imsejha “VEGE-targeted therapy”) m'għenux biex titwaqqaf il-marda tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Afinitor

Afinitor għalik jiġi preskritt biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura tal-kanċer. Segwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib. Huma jistgħu ma jaqblux mal-informazzjoni ġenerali li hawn f'dan il-fuljett. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar Afinitor jew inkella dwar għala ngħatalek, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tihux Afinitor

- **jekk inti allergiku** għal everolimus, għal sustanzi relatati miegħu bħal sirolimus jew temsirolimus, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk inti taħseb li tista' tkun allergiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Afinitor:

- jekk inti għandek xi problemi bil-fwied jew jekk inti qatt kellek xi marda li setgħet affettwatlek il-fwied. Jekk dan huwa l-każ, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jippreskrivi doża differenti ta' Afinitor.
- jekk inti għandek id-dijabete (livell għoli ta' zokkor fid-demm tieghek). Afinitor jista' jżid il-livelli taz-zokkor fid-demm u jiggrava d-dijabete mellitus. Dan jista' jwassal li jkollok bżonn ta' insulina u/jew ta' terapija b'mezzi oħra kontra d-dijabete. Għid lit-tabib tieghek jekk qed ikollok għatx esagerat jew jekk qed tghaddi awrina aktar spiss.
- jekk inti għandek bżonn tighata xi tilqima waqt li tkun qed tiehu Afinitor.
- jekk inti għandek livell għoli ta' kolesterol. Afinitor jista' jgħolli l-kolesterol u/jew xahmijiet oħrajn fid-demm.
- jekk inti għandek kemm għamilt operazzjoni serja, jew jekk għad għandek ferita minhabba l-operazzjoni u li għadha ma feqitx. Afinitor jista' jżid ir-riskju li jkun hemm problema biex ifiequ l-feriti.
- jekk għandek xi infezzjoni. Jista' jkun neċessarju li titratta l-infezzjoni tieghek qabel ma tibda Afinitor.
- jekk xi darba kellek l-epatite B, minhabba li din tista' terġa' tiġi attivata mill-ġdid waqt il-kura b'Afinitor (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli').
- jekk irċevejt jew wasalt biex tirċievi terapija bir-radjazzjoni.

Afinitor jista' wkoll:

- idgħajf is-sistema immunitarja tieghek. Għaldaqstant, tista' tkun f'riskju li tiehu xi infezzjoni waqt li qed tiehu Afinitor. Jekk għandek id-deni jew sinjali oħrajn ta' infezzjoni, kellem lit-tabib tieghek. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu severi u jista' jkollhom konsegwenzi fatali.
- jaffettwa l-funzjoni tal-kliwi. Għaldaqstant, it-tabib se josserva l-funzjoni tal-kliwi inti u tiehu Afinitor.
- iwassal għal qtugħ ta' nifs, sogħla jew deni.
- iwassal biex jiltlagħlek haqek u jiżviluppaw ulċeri fil-halq. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jinterrompi jew iwaqqaf għal kollox it-trattament tieghek b'Afinitor. Jaf ikollok bżonn trattament b'mouthwash, ġell jew prodotti oħrajn. Xi mouthwashes u ġellijiet jistgħu jaggravaw l-ulċeri, u allura tipprowa xejn mingħajr ma tiċċekkja l-ewwel mat-tabib tieghek. It-tabib tieghek jista' jerga' jibda t-trattament b'Afinitor bl-istess doża jew b'xi doża iktar baxxa.
- jikkawża kumplikazzjonijiet mit-terapija bir-radjazzjoni. Kumplikazzjonijiet severi mir-radjuterapija (bhal qtugħ ta' nifs, dardir, dijarea, raxx tal-ġilda u wġiġh fil-halq, il-hanek u l-griżmejn), inkluz każijiet fatali, li kienu osservati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu everolimus fl-istess żmien bħala terapija bir-radjazzjoni jew li kienu qed jieħdu everolimus f'tit wara li kellhom terapija bir-radjazzjoni. Barra dan, kien irrappurtat l-hekk imsejjaħ sindrome ta' recall għar-radjazzjoni (inkluz hmura fil-ġilda jew infjammazzjoni tal-pulmun fil-post fejn kienet inghatat terapija bir-radjazzjoni) kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom terapija bir-radjazzjoni fil-passat. Għid lit-tabib tieghek jekk qed tippjana li jkollok terapija bir-radjazzjoni fil-futur qrib, jew jekk kellek terapija bir-radjazzjoni qabel.

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tbat minn dawn is-sintomi.

Inti se jkollok testijiet tad-demm regolari waqt il-kura. Dawn se jiċċekkjaw l-ammont ta' ċelluli tad-demm (ċelluli bojod tad-demm, ċelluli homor tad-demm u plejtlits) fil-ġisem tieghek biex tara jekk Afinitor huwiex qed ikollu effett mhux mixtieq fuq dawn iċ-ċelluli. Testijiet oħra tad-demm jistgħu jsiru wkoll biex tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-kliwi tieghek (livell tal-kreatinina) u l-funzjoni tal-fwied (livell tat-transaminasi) u l-livelli taz-zokkor u tal-kolesterol fid-demm. Dan minhabba li dawn jistgħu wkoll jiġu affettwati minn Afinitor.

Tfal u adolexxenti

Afinitor m'għandux jintuza fit-tfal jew fl-adolexxenti (età taħt it-18-il sena).

Mediċini oħra u Afinitor

Afinitor jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi mediċini oħra. Jekk inti qed tiehu mediċini oħra fl-istess waqt ta' Afinitor, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' Afinitor jew tal-mediċini l-oħra.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Dawn li ġejjin jistgħu jżidu r-riskju li jkun hemm effetti sekondarji b' Afinitor:

- ketoconazole, itraconazole, voriconazole, jew fluconazole u mediċini oħra kontra l-fungu li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet tal-fungu.
- clarithromycin, telithromycin jew erythromycin, antibijotiċi li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet tal-batterji.
- ritonavir u mediċini oħrajn li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni HIV/AIDS.
- verapamil jew diltiazem, li jintużaw biex jikkuraw kundizzjonijiet tal-qalb jew pressjoni għolja.
- dronedarone, medicina li tintuża biex tirregola it-taħbit tal-qalb.
- ċiklosporin, medicina użata biex ma thallix li l-ġisem jirriġetta trapjanti tal-organi.
- imatinib, użat biex jimpedixxi l-iżvilupp ta' ċelluli abnormali.
- inibituri tal-enzima li tikkonverti l-aġġotensin (ACE) (bħal ramipril) użati sabiex jitrattaw il-pressjoni għolja jew problemi oħra kardjovaskulari.
- nefazodone, użat biex jitratta d-depressjoni.
- cannabidiol (użi, fost oħrajn, jinkludu t-trattament ta' aċċessjonijiet).

Dawn li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' Afinitor:

- rifampicin, li jintuża biex jikkura t-tuberkulożi (TB).
- efavirenz jew nevirapine li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni HIV/AIDS.
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), prodott tal-ħxejjex li jintuża biex jikkura d-depressjoni u kundizzjonijiet oħra.
- dexamethasone, kortikosteroid użat biex jikkura firxa wiesgħa ta' kundizzjonijiet inkluż problemi infjammatorji jew immuni.
- phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital u mediċini oħra kontra l-epilessija li jintużaw biex iwaqqfu aċċessjonijiet jew attacchi ta' epilessija.

Dawn il-mediċini għandhom jiġu evitati waqt kura b' Afinitor. Jekk inti qed tiehu kwalunkwe waħda minnhom, it-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina differenti, jew jista' jbidillek id-doża li għandek ta' Afinitor.

Afinitor ma' ikel u xorb

Evita t-tronġ u l-meraq tat-tronġ waqt li tkun qed tiehu Afinitor. Dan jista' jżid l-ammont ta' Afinitor fid-demm, possibbilment sa livell li jagħmel il-ħsara.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

Afinitor jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx u mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk inti għandekx tiehu din il-medicina waqt it-tqala tiegħek.

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni mill-aktar effettiva waqt li qed tingħata kura u sa 8 ġimgħat wara li tintemm il-kura. Jekk, minkejja dawn il-miżuri, inti taħseb li stajt hrigt tqila, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir **qabel** ma tiehu aktar Afinitor.

Treddigh

Afinitor jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li qed tittredda'. M'għandekx tredda' waqt li qed tingħata kura u għal ġimgħatejn wara l-aħħar doża ta' Afinitor. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Il-fertilità tan-nisa

Ġie osservat li waqaf il-pirjida (amenorrea) f'xi whud mill-pazjenti nisa li kienu qed jingħataw Afinitor.

Afinitor jista' jkollu effett fuq il-fertilità fin-nisa. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li jkollok it-tfal.

Fertilità fl-irġiel

Afinitor jista' jaffettwa l-fertilità fl-irġiel. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li jkollok it-tfal.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok għajjen/a b'mod mhux tas-soltu (l-gheja hija effett sekondarju komuni hafna), oqgħod attent/a meta ssuq jew thaddem magni.

Afinitor fih lattosju

Afinitor fih lattosju (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Afinitor

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' 10 mg, din tittiehed darba kuljum. It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm-il pillola ta' Afinitor għandek tieħu.

Jekk inti għandek problemi fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jibdiek fuq doża ta' Afinitor aktar baxxa (2.5, 5, jew 7.5 mg kuljum).

Jekk inti qed thoss ċerti effetti sekondarji waqt li inti tkun qed tieħu Afinitor (ara sezzjoni 4), it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża jew iwaqqaf il-kura, għal żmien qasir jew għal kollox.

Hu Afinitor darba kuljum, bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum, b'mod konsistenti kemm mal-ikel jew mingħajr.

Ibla' l-pillola(i) shiħa (shah) ma' tazza ilma. Tomghodx u tfarrakx il-pilloli.

Jekk tieħu Afinitor aktar milli suppost

- Jekk ħadt iż-żejjed Afinitor, jew jekk xi haddieħor jieħu l-pilloli tiegħek bi żball, ara tabib jew mur l-ispitar minnufih. Tista' tkun meħtieġa kura urgenti.
- Hu l-kaxxa u dan il-fuljett biex it-tabib ikun jaf xi tkun ħadt.

Jekk tinsa tieħu Afinitor

Jekk tinsa tieħu doża, hu d-doża li jkun imiss kif skedat. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Afinitor

Tiqafx tieħu Afinitor sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

WAQQAQ Afinitor u fittex għajnuna medika minnufih jekk tesperjenza xi wiehed mis-sinjali li ġejjin b'rabta ma' reazzjoni allergika:

- diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'
- nefha fil-wieċ, xofftejn, ilsien jew fil-griżmejn
- ħakk gravi tal-ġilda, b'raxx aħmar jew infafet imqabbża

Effetti sekondarji serji b'Afinitor jinkludu:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda f'kull 10*)

- Żieda fit-temperatura, dehxi (sinjali ta' infezzjoni)
- Deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, issaffar biex tiehu n-nifs (sinjali ta' infjammazzjoni tal-pulmun, magħrufa wkoll bħala pulmonite)

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10*)

- Għatx esagerat, tagħmel hafna awrina, zieda fl-aptit filwaqt li tibqa' titlef il-piż, gheja (sinjali ta' dijabete)
- Fsada (emorragija), ngħidu aħna fil-ħajt tal-musrana
- Tnaqqis gravi li tgħaddi awrina (sinjal ta' insuffiċjenza tal-kliewi)

Mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 100 ruħ*)

- Deni, raxx fil-ġilda, uġiħ u infjammazzjoni fil-ġogi, kif ukoll gheja, nuqqas ta' aptit, dardir, suffejra (il-ġilda tisfar), uġiħ fuq il-lemin tan-naħa ta' fuq taż-żaqq, ippurgar lewn it-tafal, awrina skura (jistgħu jkunu sinjali ta' riattivazzjoni tal-epatite B)
- Nuqqas ta' nifs, diffikultà biex tiehu n-nifs meta mimdud, nefha fis-saqajn jew ir-riġlejn (sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb)
- Nefha u/jew uġiħ f'riġel minnhom, normalment fil-pexxul, ġilda hamra jew shuna fil-parti affettwata (sinjali ta' mblukkar tal-vini tad-demmi fir-riġlejn ikkawżat minn emboli fid-demmi)
- Qtuġh ta' nifs għal għarrieda, uġiħ f'sidrek jew tisgħol u taqta' bili bid-demmi (sinjali potenzjali ta' emboliżmu pulmonari, kundizzjoni li sseħħ meta waħda jew aktar mill-arterji tal-pulmun tiegħek tkun imblukkata)
- Tnaqqis gravi fl-ammont ta' awrina mgħoddija, riġlejn minfuħin, thossok imħawwad, uġiħ f'dahrek (sinjali ta' insuffiċjenza f'daqqa waħda fil-kliewi)
- Raxx, ħakk, morliti, diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra', sturdament (sinjali ta' reazzjoni allergika serja, magħrufa wkoll bħala ipersensittività)

Rari (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 1,000*)

- Qtuġh ta' nifs jew in-nifs jittiehed b'għaġġla (sinjarli tas-sindrome ta' disturb respiratorju akut)

Jekk tesperjenza kwalunkwe wiehed minn dawn, kellek lit-tabib minnufih għax dan jista' jkollu konsegwenzi serji li jheddulek ħajtek.

Effetti sekondarji oħra jn possibbli b'rabta ma' Afinitor jinkludu:

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f'kull 10*)

- Livell għoli ta' zokkor fid-demmi (iperglicemija)
- Nuqqas ta' aptit
- Toghma mhux tas-soltu (diżgweżja)
- Uġiħ ta' ras
- Tinfagar (epistassi)
- Sogħla
- Ulċeri fil-ħalq
- Idejgħek l-istonku inkluz thossok imdardar (tqalligħ) jew taqbdok id-dijarrea
- Raxx fil-ġilda
- Ħakk (pruritus)
- Thossok dgħajjef jew għajjien

- Gheja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda bajdanija, sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- Nefha fid-dirġajn, fl-idejn, riġlejn, għekiesi jew partijiet oħra tal-ġisem (sinjali ta' edema)
- Telf ta' piż
- Livelli għoljin ta' lipidi (xahmijiet) fid-demmm (iperkolesterolemija)

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 10*)

- Fsada jew tbengil għal għarrieda (sinjali ta' livell baxx ta' plejtlits, magħrufa wkoll bħala trombocitopenija)
- Qtugħ ta' nifs (dispnea)
- Thossok għatxan, tgħaddi ftit awrina, awrina skura, ġilda xotta, irritabbiltà (sinjali ta' deidratazzjoni)
- Problemi biex torqod (insonnija)
- Uġiġħ ta' ras, sturdament (sinjali ta' pressjoni għolja, magħrufa wkoll bħala iptertensjoni)
- Nefha ta' parti mid-drigh jew kollu (inkluz is-swaba' tal-idejn) jew tar-riġel (inkluz is-swaba' tas-saqajn), thossok tqil, ma tistax tiċċaqlaq kif trid, skumdità (jistgħu jkunu sintomi ta' limfoedema)
- Deni, griżem ħomor, ulċeri fil-ħalq minħabba l-infezzjonijiet (sinjali ta' livell baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm, lewkopenija, limfopenija u/jew newtrogenija)
- Deni
- Infjammazzjoni tal-kisja tal-ħalq minn ġewwa, stonku, musrana
- Ħalqek xott
- Ħruq fl-istonku (dispepsja)
- Rimettar
- Diffikultà biex tibra' (disfagja)
- Uġiġħ ta' żaqq
- Akne
- Ħmura u uġiġħ fil-pali ta' idejk jew fil-qieġħ ta' saqajk (is-sindrome tal-idejn u s-saqajn)
- Ħmura fil-ġilda (eritema)
- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ fil-ħalq
- Disturbi fil-menstrwazzjoni bħal pirjids irregolari
- Livelli għolja ta' lipidi (xahmijiet) fid-demmm (iperlipidemija, trigliceridi għoljin)
- Livell baxx ta' potassju fid-demmm (ipokalemija)
- Livell baxx ta' fosfat fid-demmm (ipofosfatemija)
- Livell baxx ta' kalċju fid-demmm (ipokalcemija)
- Ġilda xotta, qxur fil-ġilda, feriti fil-ġilda
- Disturbi fid-dwiefer, jinqasmulek difrejk
- Ix-xagħar jiħfief
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demmm tal-fwied (żieda fl-alanina u l-aspartate aminotransferase)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demmm tal-kliewi (żieda fil-kreatinina)
- Nefha fil-kappell tal-ġajn
- Proteini fl-awrina

Mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 100*)

- Thossok dghajef, fsada jew tbengil għal għarrieda u infezzjonijiet frekwenti b'sinjali bħalma huma deni, dehxi, griżem ħomor jew ulċeri fil-ħalq (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli tad-demmm, magħrufa wkoll bħala panċitopenija)
- Titlef is-sens tat-toġhma (agweżja)
- Taqta' l-bili bid-demmm (emoptisi)
- Disturbi fil-menstrwazzjoni bħal nuqqas ta' pirjid (amenorrea)
- Tagħmel aktar awrina mal-ġurnata
- Uġiġħ f'sidrek

- Il-ferti ma jfiqux b' mod normali
- Fwawar
- Tisfija mill-ghajn akkumpanjata b' hakk u hmura, ghajnejn roza jew homor (konguntivite)

Rari (*jistghu jaffettwaw sa persuna wahda f' kull 1,000*)

- Gheja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ġilda pallida (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli homor tad-dem, possibbilment minhabba tip ta' anemija msejha aplasija pura taċ-ċelluli l-homor)
- Nefha fil-wiċċ, madwar l-ghajnejn, tal-halq, u ġol-halq u/jew il-grizmejn, kif ukoll l-ilsien u diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra' (maghrufa wkoll bħala angjoedima), jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika

Mhux maghrufa (*ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli*)

- Radjazzjoni fis-sit ta' terapija bir-radjazzjoni preċedenti, eż. hmura fil-ġilda jew infjammazzjoni tal-pulmun (l-hekk imsejjaħ sindrome ta' recall tar-radjazzjoni)
- Aggravazzjoni tal-effetti sekondarji mit-trattament tar-radjazzjoni

Jekk dawn l-effetti sekondarji jaggravaw jekk jogħġbok kellew lit-tabib u/jew lill-ispizjar tiegħek. Hafna mill-effetti sekondarji jkunu hfief jew moderati u normalment jghaddu jekk jitwaqqaf it-trattament mogħti għal ftit jiem.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Afinitor

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-fojl tal-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.
- Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
- Iftaħ il-folja eżatt qabel ma tiehu l-pilloli.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett ikollu ħsara jew juri sinjali li nfetħ.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'ghadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Afinitor

- Is-sustanza attiva hi everolimus.
 - Kull pillola ta' Afinitor 2.5 mg fiha 2.5 mg everolimus.
 - Kull pillola ta' Afinitor 5 mg fiha 5 mg everolimus.
 - Kull pillola ta' Afinitor 10 mg fiha 10 mg everolimus.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma butylhydroxytoluene, magnesium stearate, lactose monohydrate, hypromellose, crospovidone type A u lactose anhydrous.

Kif jidher Afinitor u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Afinitor 2.5 mg huma bojod għal kemxejn sofor, tawwalin. Huma mnaqqxin b'“LCL” fuq naħa waħda u b'“NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Afinitor 5 mg huma minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin. Huma mnaqqxin b'“5” fuq naħa waħda u b'“NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Afinitor 10 mg huma minn bojod sa kemxejn sofor, tawwalin. Huma mnaqqxin b'“UHE” fuq naħa waħda u b'“NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Afinitor 2.5 mg huwa disponibbli f'pakketti ta' folji li fihom 30 jew 90 pillola.

Afinitor 5 mg u Afinitor 10 mg huma disponibbli f'pakketti ta' folji li fihom 10, 30 jew 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għal skop kummerċjali f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

L-Irlanda

Manifattur

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanja

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nuremberg

Il-Ġermanja

Novartis Pharmaceuticals S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472 Targu Mures

Ir-Rumanija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas

Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.

Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>