

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Afinitor 2,5 mg tablety  
Afinitor 5 mg tablety  
Afinitor 10 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Afinitor 2,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 74 mg laktózy.

### Afinitor 5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg everolimu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 149 mg laktózy.

### Afinitor 10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg everolimu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 297 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

### Afinitor 2,5 mg tablety

Biele až žltkasté podlhovasté tablety s dĺžkou približne 10,1 mm a šírkou približne 4,1 mm, so skoseným okrajom a bez deliacej ryhy, s vyrytým znakom „LCL” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

### Afinitor 5 mg tablety

Biele až žltkasté podlhovasté tablety s dĺžkou približne 12,1 mm a šírkou približne 4,9 mm, so skoseným okrajom a bez deliacej ryhy, s vyrytým znakom „5” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

### Afinitor 10 mg tablety

Biele až žltkasté podlhovasté tablety s dĺžkou približne 15,1 mm a šírkou približne 6,0 mm, so skoseným okrajom a bez deliacej ryhy, s vyrytým znakom „UHE” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Pokročilý karcinóm prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov

Afinitor je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou HER2/neu v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych žien bez symptomatickej choroby vnútorných orgánov po recidíve alebo progresii pri nesteroidnom inhibítore aromatázy.

#### Neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu

Afinitor je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastazujúcich, dobre alebo stredne diferencovaných neuroendokrinných nádorov pankreatického pôvodu u dospelých s progredujúcou chorobou.

#### Neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

Afinitor je indikovaný na liečbu neresekovateľných alebo metastazujúcich, dobre diferencovaných (stupeň 1 alebo stupeň 2) nefunkčných neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu u dospelých s progredujúcou chorobou (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Karcinóm obličkových buniek

Afinitor je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom obličkových buniek, u ktorých ochorenie progredovalo počas liečby alebo po liečbe cielenej na VEGF.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Afinitorom má začať a viesť lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorovej liečby.

#### Dávkovanie

Na rôzne režimy dávok je Afinitor dostupný ako 2,5 mg, 5 mg a 10 mg tablety.

Odporúčaná dávka je 10 mg everolimu raz denne. Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytnú neprijateľné toxické účinky.

Po vynechaní dávky si pacient nemá vziať dávku navyše, ale má užiť najbližšiu predpísanú dávku ako zvyčajne.

#### Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Liečba závažných a/alebo netolerovateľných suspektných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávkovania a/alebo dočasné prerušenie liečby Afinitorom. V prípade nežiaducich reakcií stupňa 1 nie je úprava dávky zvyčajne potrebná. Ak je potrebné dávkovanie znížiť, odporúčaná dávka je 5 mg denne a nesmie byť nižšia ako 5 mg denne.

Tabuľka 1 uvádza súhrn odporúčaní pre úpravu dávky v prípade špecifických nežiaducich reakcií (pozri tiež časť 4.4).

**Tabuľka 1 Odporúčania pre úpravu dávky Afinitoru**

| <b>Nežiaduca reakcia</b>                                     | <b>Závažnosť<sup>1</sup></b>                        | <b>Úprava dávky Afinitoru</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neinfekčná pneumonitída                                      | Stupeň 2                                            | Zvážte prerušenie liečby až do zlepšenia príznakov na stupeň $\leq 1$ .<br>Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.<br>Ukončite liečbu, ak nedôjde do 4 týždňov k zotaveniu.                                                                                                                                                                  |
|                                                              | Stupeň 3                                            | Prerušte liečbu až do zlepšenia príznakov na stupeň $\leq 1$ .<br>Zvážte opätovný začiatok liečby dávkou 5 mg denne. Ak dôjde k výskytu toxických reakcií stupňa 3, zvážte ukončenie liečby.                                                                                                                                                    |
|                                                              | Stupeň 4                                            | Ukončite liečbu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Stomatitída                                                  | Stupeň 2                                            | Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ .<br>Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou.<br>Pri rekurencii stomatitídy stupňa 2 prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.                                                                                          |
|                                                              | Stupeň 3                                            | Prerušte dočasne podávanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ .<br>Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                              | Stupeň 4                                            | Ukončite liečbu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Iné nehematologické toxicity (vynímajúc metabolické príhody) | Stupeň 2                                            | Ak je toxicita dobre znášaná, nie je potrebná úprava dávky.<br>Ak je toxicita zle tolerovaná, dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou.<br>Pri rekurencii toxicity stupňa 2 prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ . Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne. |
|                                                              | Stupeň 3                                            | Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ .<br>Zvážte opätovný začiatok liečby dávkou 5 mg denne. Ak dôjde k opätovnému výskytu toxických reakcií stupňa 3, zvážte ukončenie liečby.                                                                                                                                       |
|                                                              | Stupeň 4                                            | Ukončite liečbu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Metabolické príhody (napr. hyperglykémia, dyslipidémia)      | Stupeň 2                                            | Nie je potrebná úprava dávky.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                              | Stupeň 3                                            | Dočasne prerušte dávkovanie.<br>Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                              | Stupeň 4                                            | Ukončite liečbu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Trombocytopénia                                              | Stupeň 2<br>( $< 75$ ,<br>$\geq 50 \times 10^9/l$ ) | Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou.                                                                                                                                                                                                            |
|                                                              | Stupeň 3 a 4<br>( $< 50 \times 10^9/l$ )            | Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                       |                                                     |                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropénia                                                                                                                                                           | Stupeň 2<br>( $\geq 1 \times 10^9/l$ )              | Nie je potrebná úprava dávky.                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                       | Stupeň 3<br>( $< 1$ ,<br>$\geq 0,5 \times 10^9/l$ ) | Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu rovnakou dávkou.                    |
|                                                                                                                                                                       | Stupeň 4<br>( $< 0,5 \times 10^9/l$ )               | Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne.                  |
| Febrilná neutropénia                                                                                                                                                  | Stupeň 3                                            | Dočasne prerušte dávkovanie až do zotavenia na stupeň $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) a bez horúčky. Opätovne začnite liečbu dávkou 5 mg denne. |
|                                                                                                                                                                       | Stupeň 4                                            | Ukončite liečbu.                                                                                                                                       |
| <sup>1</sup> Stupňovanie podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzia 3 |                                                     |                                                                                                                                                        |

#### Osobitné skupiny

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ rokov)*

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

- Mierna porucha funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) – odporúčaná dávka je 7,5 mg denne.
  - Stredne ťažká porucha funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) – odporúčaná dávka je 5 mg denne.
  - Ťažká porucha funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) – Afinitor sa odporúča len vtedy, ak želaný prínos preváži riziko. V takom prípade sa nesmie prekročiť dávka 2,5 mg denne.
- Dávka sa má upravovať, ak sa počas liečby mení stav pečene pacienta (podľa Childa-Pugha) (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Afinitoru u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Afinitor sa má podávať perorálne raz denne v rovnakom čase každý deň, vždy buď s jedlom, alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tablety Afinitoru sa majú prehĺtať celé a zapíjať pohárom vody. Tablety sa nemajú hrýzť alebo drviť.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, na iné deriváty rapamycínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Neinfekčná pneumonitída

Neinfekčná pneumonitída je účinok triedy derivátov rapamycínu vrátane everolimu. Neinfekčná pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc) bola opakovane hlásená u pacientov užívajúcich Afinitor (pozri časť 4.8). Niektoré prípady boli závažné a zriedkavo sa pozorovalo, že sa skončili fatálne. Diagnóza neinfekčnej pneumonitídy sa má vziať do úvahy u pacientov, u ktorých sa objavia nešpecifické respiračné príznaky a prejavy, napr. hypoxia, pleurálny výpotok, kašeľ alebo dyspnoe, a u ktorých sa príslušnými vyšetreniami vylúčili infekčné, neoplastické alebo iné nemedicínske príčiny.

Pri diferenciálnej diagnostike neinfekčnej pneumonitídy sa majú vylúčiť oportúnne infekcie ako pneumónia spôsobená *pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP/PCP) (pozri „Infekcie“ nižšie). Pacientov je potrebné upozorniť, aby ihneď hlásili akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa respiračné symptómy.

Pacienti, u ktorých nastanú rádiologické zmeny poukazujúce na neinfekčnú pneumonitídu a majú len málo symptómov alebo nemajú žiadne symptómy, môžu naďalej dostávať liečbu Afinitorom bez úpravy dávkovania. Ak sú symptómy stredne závažné (stupeň 2) alebo závažné (stupeň 3), môže byť indikované podávanie kortikosteroidov až do ústupu symptómov.

U pacientov s neinfekčnou pneumonitídou, ktorých je potrebné liečiť kortikosteroidmi, je vhodné zvážiť profylaxiu pneumónie spôsobenej PJP/PCP.

### Infekcie

Everolimus má imunosupresívne vlastnosti a môže u pacientov vyvolať predispozíciu na bakteriálne, hubové, vírusové alebo protozoálne infekcie vrátane infekcií oportúnnymi patogénmi (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich Afinitor boli opísané lokalizované a systémové infekcie vrátane pneumónie, iné bakteriálne infekcie, invazívne hubové infekcie, napr. aspergilóza, kandidóza alebo pneumónia spôsobená PJP/PCP a vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu hepatitídy B. Niektoré z týchto infekčných ochorení boli závažné (napr. viedli k sepsu, zlyhaniu dýchania alebo pečene) a príležitostne sa skončili fatálne.

Lekári aj pacienti si majú byť vedomí zvýšeného rizika infekcie pri užívaní Afinitoru. Už existujúce infekčné ochorenia sa majú primerane liečiť a majú úplne vymiznúť pred začatím liečby Afinitorom. Počas užívania Afinitoru je potrebné dávať pozor na príznaky a prejavy infekcie; ak sa diagnostikuje infekcia, má sa ihneď začať náležitá liečba a má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby Afinitorom.

Ak sa diagnostikuje invazívna systémová hubová infekcia, liečba Afinitorom sa má ihneď a natrvalo ukončiť a pacient má dostať primeranú antifungálnu liečbu.

U pacientov užívajúcich everolimus sa zaznamenali prípady pneumónie spôsobenej PJP/PCP, niektoré s fatálnym koncom. PJP/PCP môže súvisieť so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo inými imunosupresívami. Ak je potrebná súbežná liečba kortikosteroidmi alebo inými imunosupresívami, má sa brať ohľad aj na profylaxiu PJP/PCP.

### Reakcie z precitlivosti

Pri everolime sa pozorovali reakcie z precitlivosti prejavujúce sa symptómami, ktoré zahŕňali, ale neboli obmedzené len na anafylaxiu, dyspnoe, návaly horúčavy, bolesť na hrudi alebo angioedém (napr. edém dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.3).

### Súbežná liečba s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti užívajúci súbežne liečbu ACE inhibítormi (napr. ramipril) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5)

### Stomatitída

Stomatitída, vrátane ulcerácií ústnej dutiny a orálnej mukozitídy, je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených Afinitorom (pozri časť 4.8). Stomatitída sa väčšinou vyskytuje počas prvých 8 týždňov liečby. Štúdia s jedným ramenom u postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka liečených Afinitorom a exemestánom ukázala, že orálny roztok kortikosteroidu neobsahujúci alkohol, ktorý sa používa na vyplachovanie ústnej dutiny počas prvých 8 týždňov liečby, môže znížiť incidenciu a závažnosť stomatitídy (pozri časť 5.1). Zvládnutie stomatitídy preto môže zahŕňať profylaktické a/alebo terapeutické použitie topických liekov, ako je orálny roztok kortikosteroidu

neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny. Je však potrebné vyhnúť sa produktom obsahujúcim alkohol, peroxid vodíka, jód a tymián, pretože môžu stav zhoršiť. Odporúča sa monitorovanie a liečba hubovej infekcie, hlavne u pacientov liečených liekmi obsahujúcimi steroidy. Fungicídne látky sa nemajú používať, pokiaľ sa nediagnostikovala hubová infekcia (pozri časť 4.5).

### Prípady zlyhania obličiek

U pacientov liečených Afinitorom sa pozorovali prípady zlyhania obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), ktoré sa niekedy skončili fatálne (pozri časť 4.8). Funkcia obličiek sa má monitorovať najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ktoré môžu funkciu obličiek ďalej zhoršovať.

### Laboratórne testy a monitorovanie

#### Funkcia obličiek

Bolo hlásené zvýšenie sérového kreatinínu, zvyčajne mierne, a proteinúria (pozri časť 4.8). Monitorovanie funkcie obličiek, vrátane stanovenia dusíka močoviny v krvi (BUN), bielkovín v moči alebo sérového kreatinínu, sa odporúča pred začatím liečby Afinitorom a pravidelne neskôr.

#### Glukóza v krvi

Bola hlásená hyperglykémia (pozri časť 4.8). Monitorovanie glukózy v sére nalačno sa odporúča pred začatím liečby Afinitorom a pravidelne neskôr. Ak sa Afinitor podáva spolu s inými liekmi, ktoré môžu indukovať hyperglykémiu, odporúča sa častejší monitoring. Ak je to možné, optimálna úprava glykémie sa má u pacienta dosiahnuť pred začiatkom liečby Afinitorom.

#### Lipidy v krvi

Bola hlásená dyslipidémia (vrátane hyperlipidémie a hypertriacylglycerolémie). Monitorovanie cholesterolu a triacylglycerolov v krvi sa odporúča pred začatím liečby Afinitorom a pravidelne neskôr ako aj ich kontrola vhodnou liečbou.

#### Hematologické parametre

Bol hlásený pokles hemoglobínu, lymfocytov, neutrofilov a trombocytov (pozri časť 4.8). Monitorovanie kompletného krvného obrazu sa odporúča pred začatím liečby Afinitorom a pravidelne neskôr.

### Funkčné karcinoidné nádory

V randomizovanom, dvojito slepom, multicentrickom klinickom skúšaní s pacientmi s funkčnými karcinoidnými nádormi sa Afinitor a depotný oktreotid porovnali s placebom a depotným oktreotidom. V štúdiu sa nedosiahol primárny ukazovateľ účinnosti (prežívanie bez progresie [PFS]) a predbežná analýza celkového prežívania (OS) ukázala numericky priaznivejšie výsledky v skupine placeba a depotného oktreotidu. Bezpečnosť a účinnosť Afinitoru u pacientov s funkčnými karcinoidnými nádormi sa preto nepreukázali.

### Prognostické faktory u neuroendokrinných nádorov gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

U pacientov s nefunkčnými gastrointestinálnymi alebo pľúcnymi nádormi a dobrými prognostickými faktormi pri vstupnom vyšetrení, napr. ileum ako primárny pôvod nádoru a normálne hodnoty chromogranínu A alebo bez postihnutia kostí, sa má individuálne zhodnotenie pomeru prínosu a rizika vykonať pred začatím liečby Afinitorom. Obmedzené dôkazy o prínose pre PFS sa zaznamenali v podskupine pacientov s ileom ako primárnym pôvodom nádoru (pozri časť 5.1).

### Interakcie

Súbežnému podávaniu s inhibítormi a induktormi CYP3A4 a/alebo efluxnej pumpy mnohých liečiv glykoproteínu P (PgP) je potrebné sa vyhnúť. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu stredne silného inhibítora alebo induktora CYP3A4 a/alebo PgP, klinický stav pacienta sa má pozorne sledovať. Na základe predpokladanej AUC sa môže zväziť úprava dávky Afinitoru (pozri časť 4.5).

Súbežná liečba silnými inhibítormi CYP3A4/PgP má za následok dramaticky zvýšené plazmatické koncentrácie everolimu (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostatočné údaje, ktoré by umožnili odporučiť dávkovanie v tejto situácii. Preto sa súbežná liečba Afinitorom a silnými inhibítormi neodporúča.

Vzhľadom na možnosť liekových interakcií je potrebná opatrnosť pri užívaní Afinitoru v kombinácii s perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom. Ak sa Afinitor užíva perorálne podávanými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. pimozidom, terfenadínom, astemizolom, cisapridom, chinidínom alebo derivátmi námel'ových alkaloidov), pacienta je potrebné sledovať pre nežiaduce účinky opísané v informácii o lieku perorálne podávaného substrátu CYP3A4 (pozri časť 4.5).

#### Porucha funkcie pečene

Expozícia everolimu sa zvýšila u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Použitie Afinitoru sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha), len ak možný prínos preváži riziko (pozri časti 4.2 a 5.2).

V súčasnosti nie sú k dispozícii klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti, na základe ktorých by bolo možné odporučiť úpravu dávky pri manažmente nežiaducich reakcií u pacientov s poruchou funkcie pečene.

#### Vakcinácie

Použitiu živých vakcín počas liečby Afinitorom je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

#### Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### Komplikácie hojenia rán

Zhoršené hojenie rán je účinok triedy derivátov rapamycínu, vrátane everolimu. Preto je potrebná opatrnosť pri použití Afinitoru v čase chirurgického zákroku.

#### Komplikácie súvisiace s radiačnou terapiou

Pri užívaní everolimu počas rádioterapie alebo krátko po nej boli hlásené vážne a závažné radiačné reakcie (ako napr. radiačná ezofagitída, radiačná pneumonitída a radiačné poškodenie kože) vrátane smrteľných prípadov. Z dôvodu potencovania toxicity radiačnej terapie je preto potrebná opatrnosť u pacientov užívajúcich everolimus v úzkej časovej súvislosti s radiačnou terapiou.

Okrem toho bol u pacientov užívajúcich everolimus, ktorí boli predtým liečení rádioterapiou, hlásený návrat reakcie z ožarovania (*radiation recall syndrome*, RRS). V prípade RSS je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby everolimom.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Everolimus je substrát CYP3A4 a tiež substrát a stredne silný inhibítor PgP. Preto môže byť absorpcia a následná eliminácia everolimu ovplyvnená liekmi, ktoré pôsobia na CYP3A4 a/alebo PgP. Everolimus je *in vitro* kompetitívny inhibítor CYP3A4 a zmiešaný inhibítor CYP2D6.

Známe a teoretické interakcie s vybranými inhibítormi a induktormi CYP3A4 a PgP sú uvedené nižšie v Tabuľke 2.

#### Inhibítory CYP3A4 a PgP zvyšujúce koncentrácie everolimu

Látky, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo PgP, môžu zvýšiť koncentrácie everolimu v krvi znížením metabolizmu alebo efluxu everolimu z črevných buniek.

#### Induktory CYP3A4 a PgP znižujúce koncentrácie everolimu

Látky, ktoré sú induktormi CYP3A4 alebo PgP, môžu znížiť koncentrácie everolimu v krvi zvyšovaním metabolizmu alebo efluxu everolimu z črevných buniek.

**Tabuľka 2 Účinky iných liečiv na everolimus**

| Liečivo podľa interakcie                                                  | Interakcia – zmena AUC/C <sub>max</sub> everolimu<br>Priemerný geometrický pomer<br>(pozorované rozmedzie) | Odporúčania pre súbežné podávanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Silné inhibítory CYP3A4/PgP</b>                                        |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ketokonazol                                                               | AUC ↑15,3-násobné<br>(rozmedzie 11,2 – 22,5)<br>C <sub>max</sub> ↑4,1-násobné<br>(rozmedzie 2,6 – 7,0)     | Súbežná liečba Afinitorom a silnými inhibítormi sa neodporúča.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Itrakonazol,<br>posakonazol,<br>vorikonazol                               | Nesledovalo sa. Očakáva sa veľké zvýšenie koncentrácie everolimu.                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Telitromycín,<br>klaritromycín                                            |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nefazodón                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ritonavir, atazanavir,<br>sakvinavir, darunavir,<br>indinavir, nelfinavir |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Stredne silné inhibítory CYP3A4/PgP</b>                                |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Erytromycín                                                               | AUC ↑4,4-násobné<br>(rozmedzie 2,0 – 12,6)<br>C <sub>max</sub> ↑2,0-násobné<br>(rozmedzie 0,9 – 3,5)       | Postupujte opatrne, keď sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 alebo inhibítormi PgP. Ak sa u pacientov vyžaduje súbežné podávanie so stredne silným inhibítorom CYP3A4 alebo PgP, možno zvážiť zníženie dávky na 5 mg denne alebo 2,5 mg denne. Nie sú však klinické údaje pri tejto úprave dávky. Vzhľadom na variabilitu medzi jedincami nemusí byť odporúčaná úprava dávky optimálna pre všetkých jedincov, preto sa odporúča dôsledné sledovanie vedľajších účinkov (pozri časti 4.2 a 4.4). Po ukončení |
| Imatinib                                                                  | AUC ↑ 3,7-násobné<br>C <sub>max</sub> ↑ 2,2-násobné                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Verapamil                                                                 | AUC ↑3,5-násobné<br>(rozmedzie 2,2 – 6,3)<br>C <sub>max</sub> ↑2,3-násobné<br>(rozmedzie 1,3 – 3,8)        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Cyklosporín perorálne                                                     | AUC ↑2,7-násobné<br>(rozmedzie 1,5 – 4,7)<br>C <sub>max</sub> ↑1,8-násobné<br>(rozmedzie 1,3 – 2,6)        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kanabidiol (inhibitor PgP)                                                | AUC ↑2,5-násobné<br>C <sub>max</sub> ↑2,5-násobné                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Flukonazol                                                                | Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Diltiazem                                                                 |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                    |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dronedarón</b>                                                  | Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.                                 | podávania stredne silného inhibítora je potrebné zvážiť dobu na vyplavenie v dĺžke aspoň 2 až 3 dní (priemerný eliminačný polčas pre väčšinu bežne používaných stredne silných inhibítorov) predtým, ako sa dávka Afinitoru vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Amprenavir, fosamprenavir</b>                                   | Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Grapefruitová šťava alebo iné jedlo ovplyvňujúce CYP3A4/PgP</b> | Nesledovalo sa. Očakáva sa zvýšená expozícia (účinnosť sa značne líši).       | Kombinácii je potrebné sa vyhnúť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Silné a stredne silné induktory CYP3A4/PgP</b>                  |                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Rifampicín</b>                                                  | AUC ↓63 %<br>(rozmedzie 0 – 80 %)<br>$C_{max}$ ↓58 %<br>(rozmedzie 10 – 70 %) | Vyhýbajte sa súbežnému podávaniu so silnými induktormi CYP3A4. Ak sa u pacientov vyžaduje súbežné podávanie so silným induktorom CYP3A4, má sa zvážiť zvýšenie dávky Afinitoru z 10 mg denne až na 20 mg denne, so zvyšovaním po 5 mg alebo menej uskutočneným na 4. a 8. deň po začatí liečby induktorom. Pri tejto dávke Afinitoru sa predpokladá, že AUC sa upraví do rozmedzia pozorovaného bez induktorov. Nie sú však klinické údaje pri tejto úprave dávky. Ak sa liečba induktorom ukončí, je potrebné zvážiť dobu na vyplavenie v dĺžke aspoň 3 až 5 dní (dostatočný čas na značnú enzýmovú deindukciu) predtým, ako sa dávka Afinitoru vráti na dávku používanú pred začatím súbežného podávania. |
| <b>Dexametazón</b>                                                 | Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Karbamazepín, fenobarbital, fenytoín</b>                        | Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Efavirenz, nevirapín</b>                                        | Nesledovalo sa. Očakáva sa znížená expozícia.                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>            | Nesledovalo sa. Očakáva sa veľké zníženie expozície.                          | Lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa počas liečby everolimom nemajú používať.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

#### Látky, ktorých plazmatickú koncentráciu môže meniť everolimus

Vzhľadom na výsledky *in vitro* je nepravdepodobná inhibícia PgP, CYP3A4 a CYP2D6 systémovými koncentráciami, ktoré sa dosiahnu po perorálnych denných dávkach 10 mg. Inhibíciu CYP3A4 a PgP v čreve však nemožno vylúčiť. Štúdia interakcií u zdravých osôb ukázala, že súbežné perorálne podanie dávky midazolamu, citlivého testovacieho substrátu CYP3A, a everolimu malo za následok zvýšenie  $C_{max}$  midazolamu o 25 % a zvýšenie  $AUC_{(0-inf)}$  midazolamu o 30 %. Tento účinok pravdepodobne vyvoláva inhibícia črevného CYP3A4 everolimom. Preto everolimus môže ovplyvniť biologickú dostupnosť súbežne perorálne podávaných substrátov CYP3A4. Klinicky významný účinok na expozíciu systémovo podávaným substrátom CYP3A4 sa však neočakáva (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie everolimu a depotného oktreotidu zvýšilo  $C_{min}$  oktreotidu s geometrickým priemerným pomerom (everolimus/placebo) 1,47. Klinicky významné ovplyvnenie účinnosti odpovede na everolimus u pacientov s pokročilými neuroendokrinnými nádormi sa nepreukázalo.

Súbežné podávanie everolimu a exemestánu zvýšilo  $C_{\min}$  exemestánu o 45 % a  $C_{2h}$  o 64 %. Avšak v rovnovážnom stave (4 týždne) sa zodpovedajúce koncentrácie estradiolu medzi oboma skupinami liečby nelíšili. U pacientok s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov, ktoré dostávali kombináciu, sa nepozorovalo zvýšenie nežiaducich reakcií súvisiacich s exemestánom. Nie je pravdepodobné, že zvýšenie koncentrácií exemestánu má vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť.

#### Súbežné používanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Pacienti užívajúci súbežne liečbu ACE inhibítormi (napr. ramipril) môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4)

#### Vakcinácie

Počas liečby Afinitorom môže byť ovplyvnená imunitná odpoveď na vakcináciu, preto vakcinácia môže byť menej účinná. Použitiu živých vakcín počas liečby Afinitorom je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.4). Príkladom živých vakcín je: intranazálna vakcína proti chrípke, vakcíny proti osýpkam, mumpsu, rubeole, perorálna vakcína proti poliomyelitíde, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), vakcíny proti žltej zimnici, varicelle a týfu TY21a.

#### Radiačná terapia

U pacientov užívajúcich everolimus bolo hlásené potencovanie toxicity radiačnej terapie (pozri časti 4.4 a 4.8).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu (napr. perorálne, injekčné alebo implantačné neestrogénové hormonálne formy zabránenia počatiu, progesterónovú antikoncepciu, hysterektómiu, tubálnu ligáciu, úplnú abstinenciu, bariérové metódy, vnútromaternicové teliesko [VMT] a/alebo ženskú/mužskú sterilizáciu) počas užívania everolimu a až do 8 týždňov po ukončení liečby. Pacientom mužského pohlavia nemá byť zakázané pokúšať sa počať deti.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití everolimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane toxického účinku na embryo a plod (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Everolimus sa neodporúča podávať počas gravidity a ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa everolimus vylučuje do ľudského materského mlieka. U potkanov však everolimus a/alebo jeho metabolity ľahko prechádzajú do mlieka (pozri časť 5.3). Preto ženy užívajúce everolimus nemajú dojčiť počas liečby a počas 2 týždňov od poslednej dávky.

#### Fertilita

Nie je známe, či everolimus môže zapríčiniť u pacientov mužského a ženského pohlavia neplodnosť, u pacientov ženského pohlavia však bola pozorovaná amenorea (sekundárna amenorea a iné nepravidelnosti menštruačného cyklu) a s ňou spojená nerovnováha medzi luteinizačným hormónom (LH) a folikuly stimulujúcim hormónom (FSH). Podľa predklinických zistení môže liečba everolimom zhoršiť mužskú a ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Afinitor má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť, aby boli opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak počas liečby Afinitorom pociťujú únavu.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Bezpečnostný profil je založený na združených údajoch od 2 879 pacientov liečených Afinitorom v jedenástich klinických skúšaniach pozostávajúcich z piatich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní fázy III a zo šiestich otvorených skúšaní fázy I a fázy II súvisiacich so schválenou indikáciou.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (incidencia  $\geq 1/10$ ) zo združených údajov o bezpečnosti boli (v klesajúcom poradí): stomatitída, exantém, únava, hnačka, infekcie, nauzea, znížená chuť do jedla, anémia, dysgeúzia, pneumonitída, periférny edém, hyperglykémia, asténia, pruritus, pokles hmotnosti, hypercholesterolémia, epistaxa, kašeľ a bolesť hlavy.

Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 – 4 (incidencia  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) boli stomatitída, anémia, hyperglykémia, infekcie, únava, hnačka, pneumonitída, asténia, trombocytopenia, neutropénia, dyspnoe, proteínúria, lymfopenia, krvácanie, hypofosfatémia, exantém, hypertenzia, pneumónia, zvýšená alaníntransamináza (ALT), zvýšená aspartáttransamináza (AST) a diabetes mellitus. Stupne zodpovedajú CTCAE, verzii 3.0 a 4.03.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza kategóriu frekvencie nežiaducich reakcií hlásených v združenej analýze stanovenej pre bezpečnostný zber. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a kategórie frekvencií MedDRA. Kategórie frekvencie sú definované s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

##### **Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách**

| <b>Infekcie a nákazy</b>                   |                                                                                                                       |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Veľmi časté                                | Infekcie <sup>a, *</sup>                                                                                              |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |                                                                                                                       |
| Veľmi časté                                | Anémia                                                                                                                |
| Časté                                      | Trombocytopenia, neutropénia, leukopénia, lymfopenia                                                                  |
| Menej časté                                | Pancytopenia                                                                                                          |
| Zriedkavé                                  | Čistá aplázia erytrocytov                                                                                             |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |                                                                                                                       |
| Menej časté                                | Precitlivenosť                                                                                                        |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>        |                                                                                                                       |
| Veľmi časté                                | Znížená chuť do jedla, hyperglykémia, hypercholesterolémia                                                            |
| Časté                                      | Hypertriacylglycerolémia, hypofosfatémia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, hypokaliémia, dehydratácia, hypokalcémia |
| <b>Psychické poruchy</b>                   |                                                                                                                       |
| Časté                                      | Nespavosť                                                                                                             |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |                                                                                                                       |
| Veľmi časté                                | Dysgeúzia, bolesť hlavy                                                                                               |
| Menej časté                                | Ageúzia                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy oka</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                          |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Edém očného viečka                                                                                                                                       |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Konjunktivitída                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                          |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kongestívne zlyhávanie srdca                                                                                                                             |
| <b>Poruchy ciev</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                          |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Krvácanie <sup>b</sup> , hypertenzia, lymfedém <sup>g</sup>                                                                                              |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Návaly tepla, hĺbková venózna trombóza                                                                                                                   |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                          |
| Veľmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pneumonitída <sup>c</sup> , epistaxa, kašeľ                                                                                                              |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dyspnoe                                                                                                                                                  |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hemoptýza, pľúcna embólia                                                                                                                                |
| Zriedkavé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Syndróm akútnej respiračnej tiesne                                                                                                                       |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                          |
| Veľmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Stomatitída <sup>d</sup> , hnačka, nauzea                                                                                                                |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vracanie, suchosť v ústach, bolesť brucha, zápal slizníc, bolesť úst, dyspepsia, dysfágia                                                                |
| <b>Poruchy pečene a žľazových ciest</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Zvýšenie aspartáttransaminázy, zvýšenie alaníntransaminázy                                                                                               |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                          |
| Veľmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Exantém, pruritus                                                                                                                                        |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Suchosť kože, ochorenie nechtov, mierna alopecia, akné, erytém, onychoklázia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, exfoliácia kože, kožná lézia |
| Zriedkavé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Angioedém*                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                          |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Artralgia                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                          |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Proteinúria*, zvýšenie kreatinínu v krvi, zlyhanie obličiek*                                                                                             |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zvýšené močenie počas dňa, akútne zlyhanie obličiek*                                                                                                     |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                          |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Nepravidelná menštruácia <sup>e</sup>                                                                                                                    |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Amenorea <sup>e*</sup>                                                                                                                                   |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                          |
| Veľmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Únava, asténia, periférny edém                                                                                                                           |
| Časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pyrexia                                                                                                                                                  |
| Menej časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Bolesť na hrudi nie srdcového pôvodu, zhoršené hojenie rán                                                                                               |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |
| Veľmi časté                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Zníženie telesnej hmotnosti                                                                                                                              |
| <b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                          |
| Neznáme <sup>f</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Návrat reakcie z ožarovania, potencovanie reakcie z ožarovania                                                                                           |
| <p>* pozri aj odsek „Popis vybraných nežiaducich reakcií”</p> <p><sup>a</sup> Zahŕňa všetky reakcie v triede orgánových systémov ‘infekcie a nákazy’ vrátane (časté) pneumónia, infekcie močových ciest; (menej časté) bronchitída, herpes zoster, sepsa, absces a ojedinelé prípady oportúnnych infekcií [napr. aspergilóza, kandidóza, pneumónia spôsobená PJP/PCP a hepatitída B (pozri aj časť 4.4)] a (zriedkavé) vírusová myokarditída</p> <p><sup>b</sup> Zahŕňa rôzne prípady krvácania na rôznych miestach, ktoré nie sú uvedené osobitne</p> <p><sup>c</sup> Zahŕňa (veľmi časté) pneumonitídu, (časté) intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcnu infiltráciu a (zriedkavé) pľúcnu alveolárnu hemorágiu, pľúcnu toxicitu a alveolitídu</p> <p><sup>d</sup> Zahŕňa (veľmi časté) stomatitídu, (časté) aftóznú stomatitídu, ulceráciu úst a jazyka a (menej časté) glosodyniiu, glositídu</p> <p><sup>e</sup> Frekvencia určená zo zlúčených dát podľa počtu žien vo veku 10 až 55 rokov</p> <p><sup>f</sup> Nežiaduce reakcie zistené po uvedení na trh</p> <p><sup>g</sup> Nežiaduca reakcia bola stanovená na základe hlásení po uvedení lieku na trh. Frekvencia bola stanovená na základe zlúčených údajov o bezpečnosti z onkologických štúdií.</p> |                                                                                                                                                          |

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

Everolimus sa v klinických štúdiách a hláseniach po uvedení lieku na trh dával do súvislosti so závažnými prípadmi reaktívacie hepatitídy B, vrátane úmrtia. Reaktívacia infekcie je očakávaná udalosť v obdobiach imunosupresie.

V klinických štúdiách a spontánnych hláseniach po uvedení na trh sa everolimus dával do súvislosti s prípadmi zlyhania obličiek (vrátane fatálnych) a proteinúriou. Odporúča sa monitorovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánnych hláseniach po uvedení lieku na trh bolo používanie everolimu spojené s prípadmi amenorey (sekundárna amenorea a iné nepravidelnosti menštruačného cyklu).

V klinických štúdiách a v spontánnych hláseniach po uvedení lieku na trh bolo používanie everolimu spojené s prípadmi pneumónie spôsobenej PJP/PCP, niektoré s fatálnym koncom (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách a v spontánnych hláseniach po uvedení lieku na trh bol zaznamenaný angioedém pri spoločnom užívaní s ACE inhibítormi aj bez nich (pozri časť 4.4).

## Starší pacienti

V združených údajoch o bezpečnosti bolo 37 % pacientov liečených Afinitorom vo veku 65 a viac rokov. Počet pacientov, u ktorých bola liečba z dôvodu nežiaducej reakcie ukončená, bol vyšší vo vekovej skupine 65 rokov a viac (20 % vs. 13 %). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli pneumonitída (vrátane intersticiálnej choroby pľúc), stomatitída, únava a dyspnoe.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Hlásené skúsenosti s predávkovaním u ľudí sú veľmi obmedzené. Jednorazové dávky až do 70 mg boli podané s prijateľnou akútnou znášanlivosťou. Vo všetkých prípadoch predávkovania je potrebné začať s celkovými podpornými opatreniami.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EG02

## Mechanizmus účinku

Everolimus je selektívny inhibítor mTOR (cieľ rapamycínu u cicavcov). mTOR je kľúčová seríntreonínkináza, o aktivite ktorej je známe, že je zvýšená pri niekoľkých druhoch rakoviny u ľudí. Everolimus sa viaže na vnútrobunkovú bielkovinu FKBP-12, čím tvorí komplex, ktorý inhibuje aktivitu komplexu-1 mTOR (mTORC1). Inhibícia signálnej dráhy mTORC1 narúša transláciu a syntézu bielkovín znížením aktivity ribozómovej proteínkinázy S6 (S6K1) a proteínu viažuceho 4E eukaryotického elongačného faktora (4EBP-1), ktoré regulujú bielkoviny podieľajúce sa na bunkovom cykle, angiogenéze a glykolýze. Predpokladá sa, že S6K1 fosforyluje oblasť 1 funkčnej aktivácie estrogénového receptora, ktorý zodpovedá za aktiváciu receptora nezávislú od ligandu. Everolimus znižuje hladiny rastového faktora cievneho endotelu (VEGF), ktorý potenciuje angiogénne procesy v nádore. Everolimus je účinný inhibítor rastu a proliferácie nádorových buniek, endotelových buniek,

fibroblastov a buniek hladkého svalstva súvisiacich s krvnými cievami a preukázalo sa, že znižuje glykolýzu v solídnych nádoroch *in vitro* a *in vivo*.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### Pokročilý karcinóm prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov

BOLERO-2 (klinické skúšanie CRAD001Y2301), randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické klinické skúšanie fázy III Afinitoru + exemestánu oproti placebo + exemestánu, sa vykonalo u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov a negatívnou HER2/neu pri recidíve alebo progresii po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom. Randomizácia bola stratifikovaná podľa dokumentovanej citlivosti na predchádzajúcu hormonálnu liečbu a podľa prítomnosti viscerálnych metastáz. Citlivosť na predchádzajúcu hormonálnu liečbu bola definovaná buď ako (1) dokumentovaný klinický prínos (kompletná odpoveď [CR], čiastočná odpoveď [PR], stabilizovaná choroba  $\geq 24$  týždňov) vyvolaný najmenej jednou predchádzajúcou hormonálnou liečbou pri pokročilej chorobe, alebo (2) najmenej 24 mesiacov adjuvantnej hormonálnej liečby pred recidívou.

Primárnym ukazovateľom v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie (PFS) vyhodnotené prostredníctvom RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, kritériá vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch), pri ktorom sa vychádzalo z hodnotenia skúšajúcim lekárom (lokálna rádiológia). Podporné analýzy PFS sa zakladali na posúdení nezávislou centrálnou rádiológiou.

Sekundárne ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, zmenu kvality života (QoL) a čas do zhoršenia ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

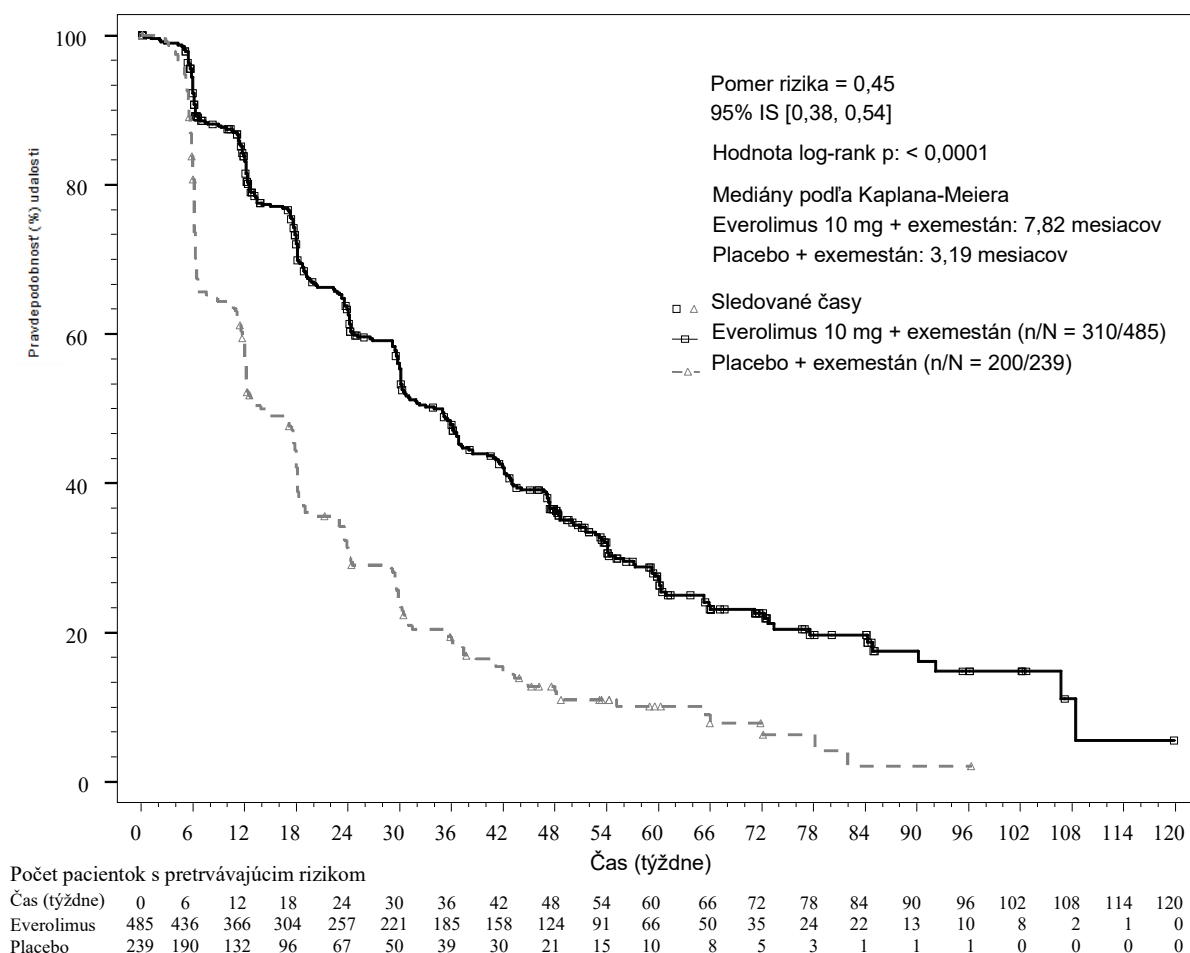
Celkovo bolo randomizovaných 724 pacientok v pomere 2:1 buď do skupiny kombinácie everolimu (10 mg denne) + exemestánu (25 mg denne) ( $n=485$ ), alebo do skupiny placebo + exemestánu (25 mg denne) ( $n = 239$ ). V čase finálnej analýzy celkového prežívania bol medián trvania liečby everolimom 24,0 týždňov (rozmedzie 1,0 – 199,1 týždňov). Medián trvania liečby exemestánom bol dlhší v skupine everolimus + exemestán v hodnote 29,5 týždňov (1,0 – 199,1) v porovnaní s hodnotou 14,1 týždňov (1,0 – 156,0) v skupine placebo + exemestán.

Výsledky účinnosti pre primárny koncový bod sa získali z finálnej analýzy PFS (pozri Tabuľku 4 a Obrázok 1). Pacientky v skupine placebo + exemestánu neprešli v čase progresie na everolimus.

**Tabuľka 4 BOLERO-2 – výsledky účinnosti**

| <b>Analýza</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Afinitor<sup>a</sup><br/>n = 485</b> | <b>Placebo<sup>a</sup><br/>n = 239</b> | <b>Pomer rizika</b>    | <b>Hodnota<br/>p</b>  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95% IS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                         |                                        |                        |                       |
| Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 7,8<br>(6,9 až 8,5)                     | 3,2<br>(2,8 až 4,1)                    | 0,45<br>(0,38 až 0,54) | < 0,0001              |
| Nezávislé rádiologické hodnotenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 11,0<br>(9,7 až 15,0)                   | 4,1<br>(2,9 až 5,6)                    | 0,38<br>(0,31 až 0,48) | < 0,0001              |
| <b>Medián celkového prežívania (mesiace) (95% IS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                         |                                        |                        |                       |
| Medián celkového prežívania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31,0<br>(28,0 – 34,6)                   | 26,6<br>(22,6 – 33,1)                  | 0,89<br>(0,73 – 1,10)  | 0,1426                |
| <b>Najlepšia celková odpoveď (%) (95% IS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                         |                                        |                        |                       |
| Podiel objektívnych odpovedí <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 12,6%<br>(9,8 až 15,9)                  | 1,7%<br>(0,5 až 4,2)                   | n/a <sup>d</sup>       | < 0,0001 <sup>e</sup> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                         |                                        |                        |                       |
| Podiel klinického prínosu <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 51,3%<br>(46,8 až 55,9)                 | 26,4%<br>(20,9 až 32,4)                | n/a <sup>d</sup>       | < 0,0001 <sup>e</sup> |
| <sup>a</sup> Plus exemestán<br><sup>b</sup> Podiel objektívnych odpovedí = pomerný počet pacientok s kompletnou alebo čiastočnou odpoveďou<br><sup>c</sup> Podiel klinického prínosu = pomerný počet pacientok s kompletnou alebo čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovanou chorobou ≥ 24 týždňov<br><sup>d</sup> Neaplikovateľné<br><sup>e</sup> Hodnota p získaná z exaktného testu podľa Cochran-Mantel-Haenszela pomocou stratifikovanej verzie permutačného testu podľa Cochran-Armitagea. |                                         |                                        |                        |                       |

**Obrázok 1 BOLERO-2 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



Odhadovaný účinok liečby na PFS potvrdila plánovaná analýza PFS v podskupinách podľa hodnotenia skúšajúcim lekárom. Vo všetkých analyzovaných podskupinách (vek, citlivosť na predchádzajúcu hormonálnu liečbu, počet postihnutých orgánov, východiskový stav lézií len v kostiach a prítomnosť viscerálnych metastáz, ako aj naprieč demografickými a prognostickými podskupinami) sa pozoroval pozitívny účinok liečby pri everolime + exemestáne s odhadovaným pomerom rizika (HR) oproti placebo + exemestánu v rozmedzí 0,25 až 0,60.

V oboch skupinách liečby sa nepozorovali rozdiely v čase do zhoršenia ( $\geq 5\%$ ) celkového skóre a skóre vo funkčných oblastiach podľa QLQ-C30.

BOLERO-6 (štúdia CRAD001Y2201), trojramenné, randomizované, otvorené skúšanie fázy II s everolimom v kombinácii s exemestánom oproti samotnému everolimu a oproti kapecitabínu v liečbe postmenopauzálnych žien s lokálne pokročilým, recidivujúcim alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívitou estrogénových receptorov a negativitou HER2/neu pri recidíve alebo progresii po predchádzajúcej liečbe letrozolom alebo anastrozolom.

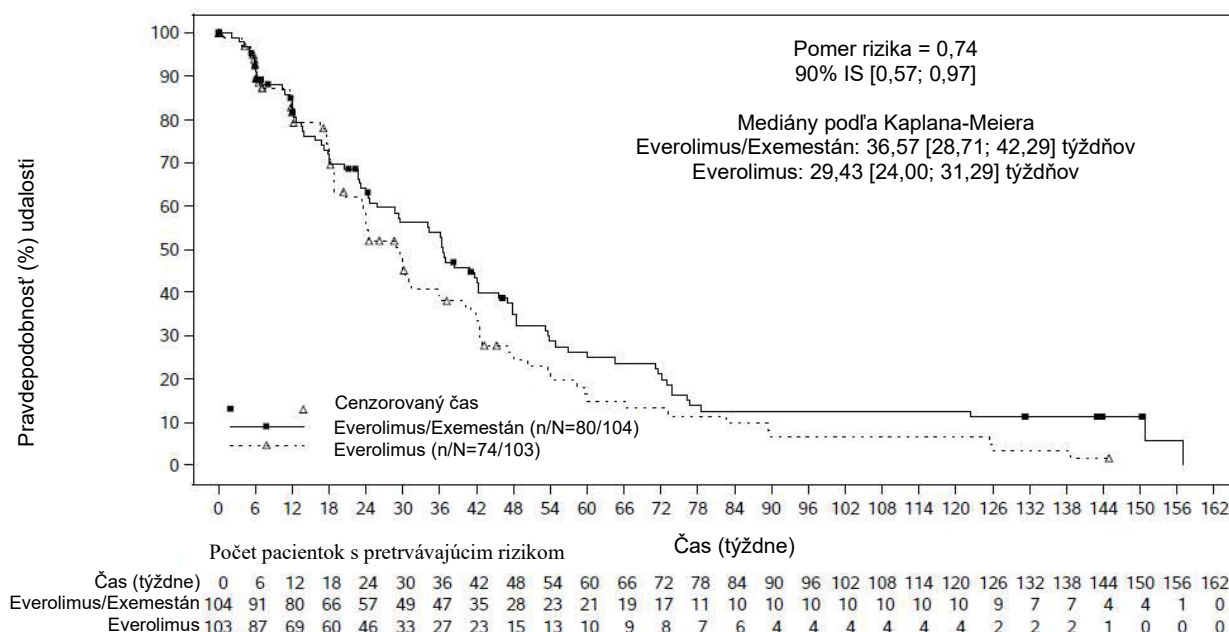
Primárnym ukazovateľom v klinickom skúšaní bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti everolimu samotnému. Hlavným sekundárnym ukazovateľom bol odhad HR PFS pre everolimus + exemestán oproti kapecitabínu.

Ďalšie sekundárne ukazovatele zahŕňali OS, podiel objektívnych odpovedí, podiel klinického prínosu, bezpečnosť, čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa ECOG, čas do zhoršenia QoL a spokojnosť s liečbou (TSQM). Formálne štatistické porovnanie nebolo naplánované.

Celkovo bolo randomizovaných 309 pacientok v pomere 1:1:1 na liečbu kombináciou everolimus (10 mg denne) + exemestán (25 mg denne) (n=104), samotným everolimom (10 mg denne) (n=103) alebo kapecitabínom (dávka 1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 2 týždňov a následne jeden týždeň bez liečby, 3-týždňový cyklus) (n=102). V čase ukončenia zberu údajov bol medián trvania liečby 27,5 týždňov (rozsah 2,0-165,7) v ramene s everolimom + exemestán, 20 týždňov (1,3-145,0) v ramene so samotným everolimom a 26,7 týždňov (1,4-177,1) v ramene s kapecitabínom.

Výsledok finálnej PFS analýzy po zaznamenaní 154 udalostí PFS na základe hodnotenia lokálneho skúšajúceho liečiva preukázal odhadovaný HR v hodnote 0,74 (90% IS: 0,57; 0,97) v prospech ramena everolimus + exemestán oproti ramenu so samotným everolimom. Medián PFS bol 8,4 mesiacov (90% IS: 6,6; 9,7) a 6,8 mesiacov (90% IS: 5,5; 7,2) v uvedenom poradí.

**Obrázok 2 BOLERO-6 krivky prežívania bez progresie ochorenia podľa Kaplana-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



Pri celkovom počte 148 zaznamenaných udalostí bol pri hlavnom sekundárnom ukazovateli PFS odhadovaný HR 1,26 (90% IS: 0,96; 1,66) v prospech ramena s kapecitabínom oproti ramenu everolimus + exemestán.

Výsledky pre sekundárny ukazovateľ OS neboli konzistentné s primárnym ukazovateľom PFS, bol zaznamenaný trend v prospech ramena so samotným everolimom. Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi ramenom so samotným everolimom a ramenom s kombináciou everolimus + exemestán bol 1,27 (90% IS: 0,95; 1,70). Odhadovaný HR pre relatívne porovnanie OS medzi ramenom s kombináciou everolimus + exemestán a ramenom s kapecitabínom bol 1,33 (90% IS: 0,99; 1,79).

#### Pokročilé neuroendokrinné nádory pankreatického pôvodu (pNET)

RADIANT-3 (štúdia CRAD001C2324), multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá štúdia fázy III Afinitoru s najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC) oproti placebo s BSC u pacientov s pokročilými pNET preukázala v porovnaní s placebom štatisticky významný prínos Afinitoru, ktorý 2,4-násobne predĺžil medián prežívania bez progresie (PFS) (11,04 mesiacov oproti 4,6 mesiacom) (pomer rizika 0,35; 95% IS: 0,27, 0,45; p< 0,0001) (pozri Tabuľku 5 a Obrázok 3).

Do RADIANT-3 boli zaradení pacienti s dobre a stredne diferencovanými pokročilými pNET, ktorých choroba progredovala počas predchádzajúcich 12 mesiacov. Liečba analógmi somatostatínu bola povolená ako súčasť BSC.

Primárnym ukazovateľom v štúdií bolo PFS hodnotené prostredníctvom RECIST (kritériá vyhodnotenia odpovede pri solidných nádoroch, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Po rádiologicky zdokumentovanej progresii mohol skúšajúci lekár pacientov odslepiť. Pacienti randomizovaní do skupiny placebo mohli potom bez zaslepenia dostávať Afinitor.

K sekundárnym ukazovateľom patrila bezpečnosť, podiel objektívnych odpovedí, trvanie odpovede a celkové prežívanie (OS).

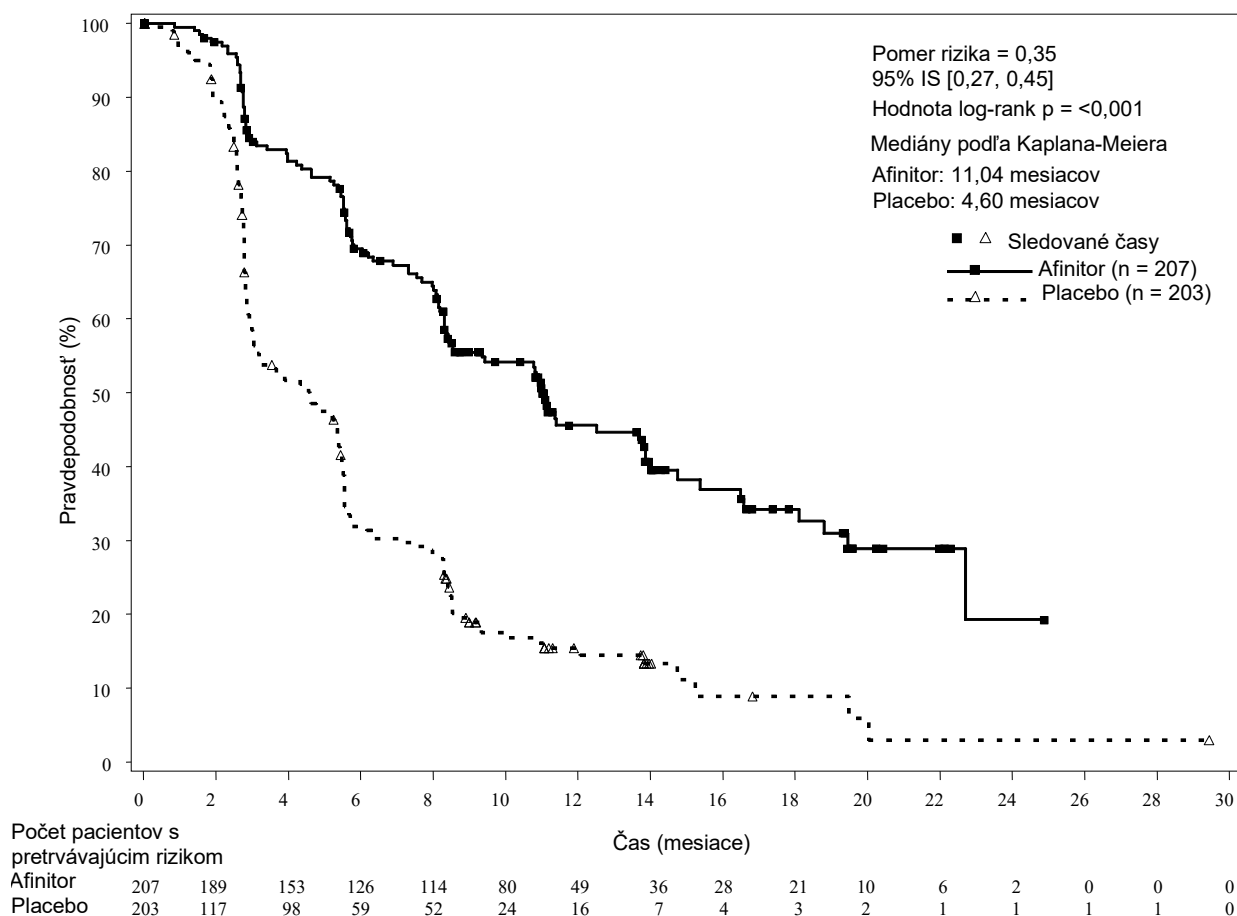
Celkovo bolo randomizovaných 410 pacientov v pomere 1:1, aby dostávali buď Afinitor 10 mg/deň (n = 207), alebo placebo (n = 203). Demografické parametre boli dobre vyvážené (medián veku 58 rokov, 55 % muži, 78,5 % belosi). Systémovú liečbu dostalo predtým 58 % pacientov v oboch skupinách. Medián trvania liečby v zaslepenej štúdií bol 37,8 týždňov (rozmedzie 1,1 – 129,9 týždňov) u pacientov, ktorí dostávali everolimus, a 16,1 týždňov (rozmedzie 0,4 – 147,0 týždňov) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Po progresii ochorenia alebo po odslepení štúdie prešlo 172 z 203 pacientov (84,7 %) pôvodne randomizovaných na placebo na nezaslepené podávanie Afinitoru. Medián trvania nezaslepenej liečby bol 47,7 týždňov spomedzi všetkých pacientov; 67,1 týždňov u 53 pacientov randomizovaných na everolimus, ktorí prestúpili na otvorenú liečbu everolimom a 44,1 týždňov u 172 pacientov randomizovaných na placebo, ktorí prestúpili na otvorenú liečbu everolimom.

**Tabuľka 5 RADIANT-3 – výsledky účinnosti**

| Populácia                                                 | Afinitor<br>n = 207     | Placebo<br>n = 203      | Pomer rizika<br>(95% IS) | Hodnota<br>p |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95% IS)</b> |                         |                         |                          |              |
| Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom                | 11,04<br>(8,41; 13,86)  | 4,60<br>(3,06; 5,39)    | 0,35<br>(0,27; 0,45)     | < 0,0001     |
| Nezávislé rádiologické hodnotenie                         | 13,67<br>(11,17; 18,79) | 5,68<br>(5,39; 8,31)    | 0,38<br>(0,28; 0,51)     | < 0,0001     |
| <b>Medián celkového prežívania (mesiace) (95% IS)</b>     |                         |                         |                          |              |
| Medián celkového prežívania                               | 44,02<br>(35,61; 51,75) | 37,68<br>(29,14; 45,77) | 0,94<br>(0,73; 1,20)     | 0,300        |

**Obrázok 3 RADIANT-3 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



#### Pokročilé neuroendokrinné nádory gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu

RADIANT-4 (štúdia CRAD001T2302), randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická štúdia fázy III Afinitoru s najlepšou podpornou starostlivosťou (BSC) oproti placebo s BSC bola vykonaná u pacientov s pokročilými, dobre diferencovanými (stupeň 1 alebo stupeň 2) nefunkčnými neuroendokrinnými nádormi gastrointestinálneho alebo pľúcneho pôvodu bez predošlej anamnézy a aktívnych príznakov spojených s karcinoidným syndrómom.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené podľa RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na základe nezávislého rádiologického hodnotenia. Podporná analýza PFS bola založená na hodnotení miestneho skúšajúceho lekára. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), celkovú mieru odpovede, mieru kontroly ochorenia, bezpečnosť, zmenu v kvalite života (FACT-G) a čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa WHO (WHO PS).

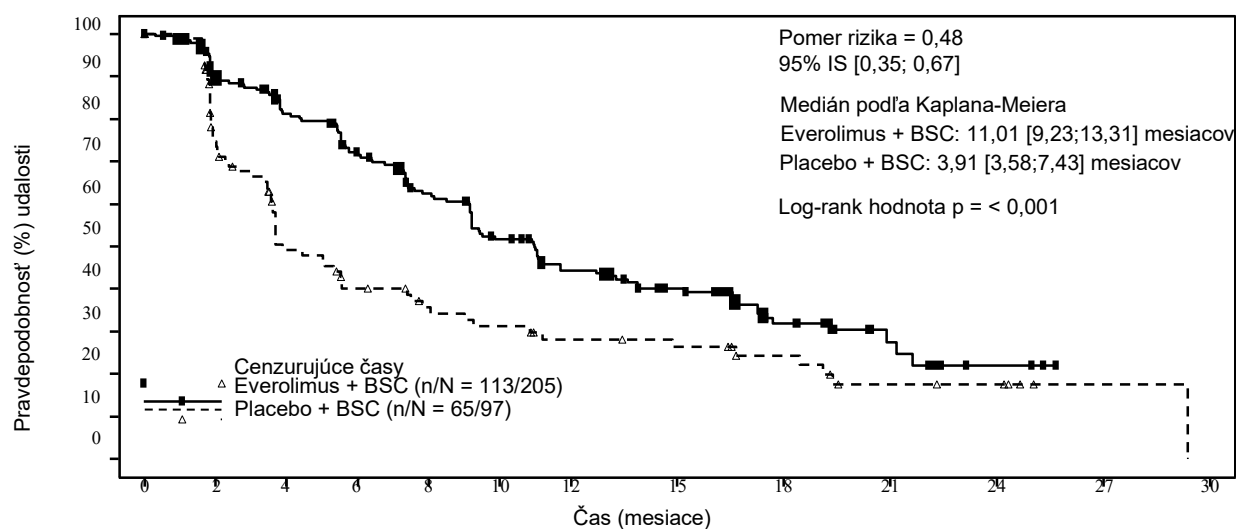
Celkovo bolo randomizovaných 302 pacientov v pomere 2:1 na everolimus (10 mg denne) (n = 205) alebo placebo (n = 97). Demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v zásade vyvážené (medián veku pacientov 63 rokov [rozsah 22 až 86], 76 % kaukazskej rasy, predošlé užívanie somatostatínového analógu [SSA]). Medián trvania zaslepenej liečby bol 40,4 týždňov u pacientov užívajúcich Afinitor a 19,6 týždňov u pacientov užívajúcich placebo. Po primárnej analýze PFS prestúpilo 6 pacientov z ramena s placebom do ramena s everolimom.

Výsledky účinnosti pre primárny koncový bod PFS (nezávislé rádiologické hodnotenie) boli získané zo záverečnej analýzy PFS (pozri tabuľku 6 a obrázok 4). Výsledky účinnosti pre PFS (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom) boli získané zo záverečnej analýzy OS (pozri tabuľku 6).

**Tabuľka 6 RADIANT-4 – výsledky prežívania bez progresie**

| Populácia                                                                 | Afinitor<br>n = 205     | Placebo<br>n = 97    | Pomer rizika<br>(95% IS) | Hodnota p <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|
| <b>Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95% IS)</b>                 |                         |                      |                          |                        |
| Nezávislé rádiologické hodnotenie                                         | 11,01<br>(9,2; 13,3)    | 3,91<br>(3,6; 7,4)   | 0,48<br>(0,35; 0,67)     | < 0,001                |
| Rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom                                | 14,39<br>(11,24; 17,97) | 5,45<br>(3,71; 7,39) | 0,40<br>(0,29; 0,55)     | < 0,001                |
| <sup>a</sup> Jednostranná hodnota p podľa stratifikovaného log-rank testu |                         |                      |                          |                        |

**Obrázok 4 RADIANT-4 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (nezávislé rádiologické hodnotenie)**

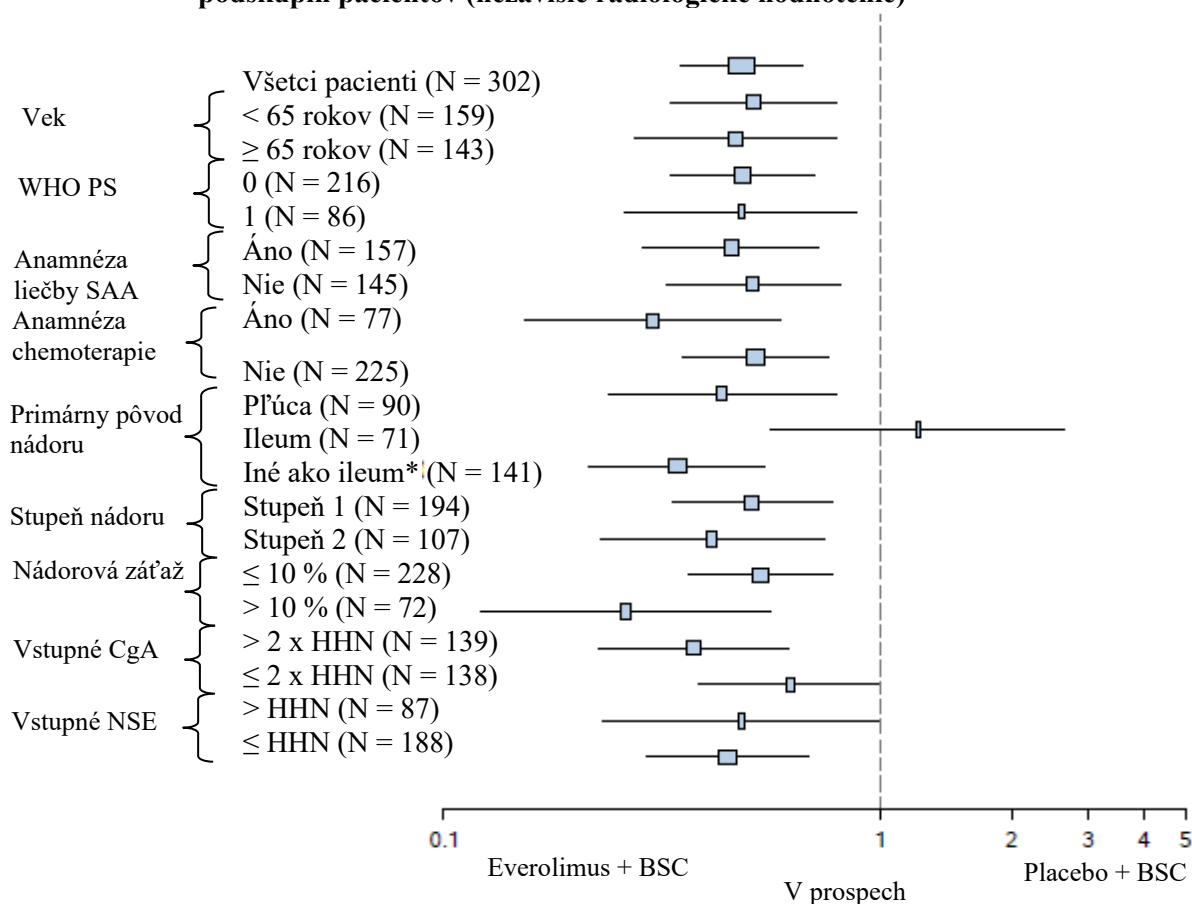


Počet pacientov s pretrvávajúcím rizikom

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

Podľa podpornej analýzy bol pozitívny účinok liečby zaznamenaný vo všetkých podskupinách pacientov s výnimkou podskupiny pacientov, kde bolo ileum primárnym pôvodom nádoru (ileum: HR = 1,22 [95% IS: 0,56 až 2,65]; iné ako ileum: HR = 0,34 [95% IS: 0,22 až 0,54]; pľúca: HR = 0,43 [95% IS: 0,24 až 0,79]) (pozri obrázok 5).

**Obrázok 5 RADIANT-4 – Výsledky prežívania bez progresie podľa vopred špecifikovaných podskupín pacientov (nezávislé rádiologické hodnotenie)**



\*Iné ako ileum: žalúdok, hrubé črevo, konečník, privesok slepého čreva, slepé črevo, dvanásťník, stredná časť tenkého čreva, karcinóm s neznámym miestom primárneho vzniku a iného gastrointestinálneho pôvodu

HHN: horná hranica normálu

CgA: chromogranín A

NSE: neurónová špecifická enoláza

Pomer rizika (95% IS) podľa stratifikovaného Coxovho modelu.

Záverečná analýza celkového prežívania (OS) nepreukázala štatisticky významný rozdiel medzi pacientmi, ktorí užívali Afinitor alebo placebo počas zaslepeného liečebného obdobia štúdie (HR=0,90 [95% IS: 0,66 až 1,22]).

Medzi oboma ramenami sa nepozoroval rozdiel v čase do konečného zhoršenia WHO PS (HR=1,02; [95% IS: 0,65; 1,61] a v čase do konečného zhoršenia kvality života (celkové skóre FACT-G HR=0,74; [95% IS: 0,50; 1,10]).

#### Pokročilý karcinóm obličkových buniek

RECORD-1 (štúdia CRAD001C2240), medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená klinická štúdia fázy III, porovnávajúce everolimus 10 mg/deň a placebo, oboje spojené s najlepšou podpornou starostlivosťou, sa vykonalo u pacientov s metastazujúcim karcinómom obličkových buniek, ktorých ochorenie progredovalo počas alebo po liečbe VEGFR-TKI (inhibítormi tyrozínkinázy receptora pre rastový faktor cievneho endotelu) (sunitinibom, sorafenibom, alebo sunitinibom aj sorafenibom). Povolená bola tiež predchádzajúca liečba bevacizumabom a interferónom- $\alpha$ . Pacienti boli stratifikovaní podľa prognostického skóre Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (skupiny s priaznivým vs. stredným vs. vysokým rizikom) a predchádzajúcej protinádorovej liečby (1 vs. 2 predchádzajúce liečby VEGFR-TKI).

Prežívanie bez progresie dokumentované pomocou RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) a stanovené zaslepeným, nezávislým centrálnym hodnotením, bolo primárnym koncovým ukazovateľom. Medzi sekundárne koncové ukazovatele patrila bezpečnosť, objektívna miera odpovede nádoru, celkové prežívanie, symptómy súvisiace s ochorením a kvalita života. Po zdokumentovanej rádiologickej progresii mohol skúšajúci lekár pacientov odslepiť: pacienti randomizovaní do skupiny placebo mohli potom dostávať otvorenú liečbu everolimom 10 mg/deň. Nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (Independent Data Monitoring Committee) odporučil ukončiť toto skúšanie v čase druhej predbežnej analýzy, keďže sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ.

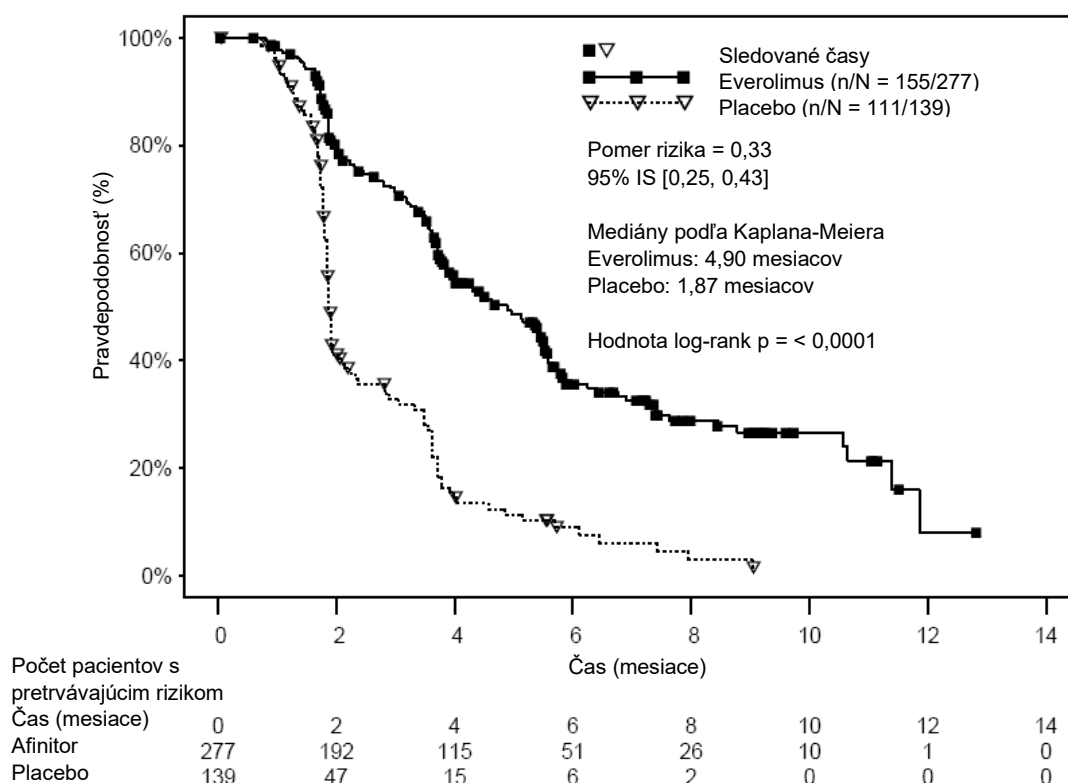
Celkovo bolo randomizovaných 416 pacientov v pomere 2:1 na podávanie Afinitoru (n = 277) alebo placebo (n = 139). Demograficky bolo klinické skúšanie dobre vyvážené (zlúčený medián veku [61 rokov; rozmedzie 27 – 85], 78 % mužov, 88 % belochov, počet podaní predchádzajúcej liečby VEGFR-TKI [1 – 74 %, 2 – 26 %]). Medián trvania liečby v zaslepenej štúdii bol 141 dní (rozmedzie 19-451 dní) u pacientov, ktorí dostávali everolimus, a 60 dní (rozmedzie 21 – 295 dní) u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Afinitor bol lepší než placebo z hľadiska primárneho koncového ukazovateľa prežívania bez progresie, so štatisticky významným poklesom rizika progresie alebo úmrtia o 67% (pozri Tabuľku 7 a Obrázok 6).

**Tabuľka 7 RECORD-1 – výsledky prežívania bez progresie**

| Populácia                                                           | n   | Afinitor<br>n = 277                                   | Placebo<br>n = 139 | Pomer rizika<br>(95% IS) | Hodno-<br>t<br>a p    |
|---------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                                                     |     | Medián prežívania bez<br>progresie (mesiace) (95% IS) |                    |                          |                       |
| Primárna analýza                                                    |     |                                                       |                    |                          |                       |
| Všetci (zaslepené<br>nezávislé centrálné<br>hodnotenie)             | 416 | 4,9<br>(4,0 – 5,5)                                    | 1,9<br>(1,8 – 1,9) | 0,33<br>(0,25 – 0,43)    | < 0,0001 <sup>a</sup> |
| Podporné analýzy/analýzy citlivosti                                 |     |                                                       |                    |                          |                       |
| Všetci (lokálne<br>hodnotenie skúšajúcim<br>lekárom)                | 416 | 5,5<br>(4,6 – 5,8)                                    | 1,9<br>(1,8 – 2,2) | 0,32<br>(0,25 – 0,41)    | < 0,0001 <sup>a</sup> |
| Prognostické skóre MSKCC (zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie) |     |                                                       |                    |                          |                       |
| Priaznivé riziko                                                    | 120 | 5,8<br>(4,0 – 7,4)                                    | 1,9<br>(1,9 – 2,8) | 0,31<br>(0,19 – 0,50)    | < 0,0001              |
| Stredné riziko                                                      | 235 | 4,5<br>(3,8 – 5,5)                                    | 1,8<br>(1,8 – 1,9) | 0,32<br>(0,22 – 0,44)    | < 0,0001              |
| Vysoké riziko                                                       | 61  | 3,6<br>(1,9 – 4,6)                                    | 1,8<br>(1,8 – 3,6) | 0,44<br>(0,22 – 0,85)    | 0,007                 |
| <sup>a</sup> Stratifikovaný log-rank test                           |     |                                                       |                    |                          |                       |

**Obrázok 6 RECORD-1 – krivky prežívania bez progresie podľa Kaplan-Meiera (rádiologické hodnotenie skúšajúcim lekárom)**



Podiel prežívania bez progresie po 6 mesiacoch bol 36 % pri liečbe Afinitorom v porovnaní s 9 % pri placebe.

Potvrdená objektívna odpoveď nádoru sa pozorovala u 5 pacientov (2 %), ktorí dostávali Afinitor, zatiaľ čo u pacientov dostávajúcich placebo sa nepozorovala žiadna. Preto výhoda prežívania bez progresie primárne platí pre populáciu so stabilizáciou ochorenia (zodpovedá 67 % v skupine liečby Afinitorom).

Štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní súvisiaci s liečbou sa nezaznamenal (pomer rizika 0,87; interval spoľahlivosti: 0,65 – 1,17;  $p = 0,177$ ). Prechod na otvorenú liečbu Afinitorom po progresii ochorenia u pacientov zadelených do skupiny placebo znemožnil zistenie rozdielu v celkovom prežívaní súvisiacom s liečbou.

#### Iné štúdie

Stomatitída je najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou u pacientov liečených Afinitorom (pozri časti 4.4 a 4.8). Po uvedení lieku na trh sa v štúdiu s jedným ramenom u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka (N=92) ako topická liečba použil orálny roztok dexametazónu 0,5 mg/5 ml neobsahujúci alkohol na vyplachovanie ústnej dutiny (4-krát denne počas prvých 8 týždňov liečby), ktorý sa pacientkám podával na začiatku liečby Afinitorom (10 mg/deň) a exemestánom (25 mg/deň) na zníženie incidencie a závažnosti stomatitídy. Incidencia stomatitídy stupňa  $\geq 2$  po 8 týždňoch bola 2,4 % ( $n=2/85$  vyhodnotiteľných pacientok), čo bolo menej ako historicky hlásené hodnoty. Incidencia stomatitídy stupňa 1 bola 18,8 % ( $n=16/85$ ) a neboli hlásené prípady stomatitídy stupňa 3 alebo 4. Celkový profil bezpečnosti v tejto štúdii sa zhodoval s tým, ktorý sa stanovil pre everolimus pri liečbe onkologických chorôb a komplexu tuberóznej sklerózy (TSC), s výnimkou mierne zvýšeného výskytu orálnej kandidózy, ktorá sa zaznamenala u 2,2 % ( $n=2/92$ ) pacientok.

## Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Afinitorom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri neuroendokrinných nádoroch pankreatického pôvodu, hrudníkových neuroendokrinných nádoroch a karcinóme obličkových buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

U pacientov s pokročilými solídnymi nádormi sa maximálne koncentrácie everolimu ( $C_{\max}$ ) dosahujú v mediáne času 1 hodiny po dennom podávaní dávky 5 a 10 mg everolimu nalačno alebo s ľahkým jedlom bez obsahu tuku.  $C_{\max}$  je úmerná dávke medzi 5 a 10 mg. Everolimus je substrát a stredne silný inhibítor PgP.

### Vplyv jedla

U zdravých osôb jedlá s vysokým obsahom tuku znižovali systémovú expozíciu everolimu 10 mg (stanovené ako AUC) o 22 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu  $C_{\max}$  o 54 %. Jedlá s nízkym obsahom tuku znižovali AUC o 32 % a  $C_{\max}$  o 42 %. Jedlo však zjavne nemalo účinok na časový profil koncentrácie v postabsorpčnej fáze.

### Distribúcia

Pomer everolimu v krvi a plazme, ktorý závisí od koncentrácie v rozmedzí 5 až 5 000 ng/ml, je 17 % až 73 %. Približne 20 % koncentrácie everolimu v plnej krvi je obsiahnutých v plazme onkologických pacientov, ktorým sa podáva everolimus 10 mg/deň. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 74 % u zdravých osôb aj u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bol  $V_d$  pre zdanlivý centrálny kompartment 191 l a pre zdanlivý periférny kompartment 517 l.

### Biotransformácia

Everolimus je substrát CYP3A4 a PgP. Po perorálnom podaní je everolimus hlavnou cirkulujúcou zložkou v ľudskej krvi. V ľudskej krvi sa zistilo šesť hlavných metabolitov everolimu, vrátane troch monohydroxylovaných metabolitov, dvoch hydrolytických produktov s otvoreným reťazcom a fosfatidylcholinového konjugátu everolimu. Tieto metabolity sa identifikovali aj u zvieracích druhov, ktoré sa použili v štúdiách toxicity, pričom vykazovali približne 100-násobne nižšiu aktivitu než samotný everolimus. Predpokladá sa preto, že everolimus zodpovedá za väčšinu celkovej farmakologickej aktivity.

### Eliminácia

Priemerný perorálny klírens (CL/F) everolimu po dennej dávke 10 mg u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi bol 24,5 l/h. Priemerný polčas eliminácie everolimu je približne 30 hodín.

U onkologických pacientov sa nevykonali žiadne špecifické štúdie zamerané na vylučovanie; dostupné sú však údaje zo štúdií s pacientmi po transplantácii. Po podaní jednorazovej dávky rádioaktívne značeného everolimu spolu s cyklosporínom sa 80% rádioaktivity našlo v stolici, zatiaľ čo 5 % sa vylúčilo močom. Nezmenená látka sa nezistila v moči ani v stolici.

### Farmakokinetika v rovnovážnom stave

Po podaní everolimu pacientom s pokročilými solídnymi nádormi bola rovnovážna  $AUC_{0-\infty}$  úmerná dávke v rozmedzí dennej dávky 5 až 10 mg. Rovnovážny stav sa dosiahol v priebehu 2 týždňov.  $C_{\max}$  je úmerná dávke v rozsahu 5 až 10 mg.  $t_{\max}$  sa zaznamenáva 1 až 2 hodiny po užití dávky. Medzi

AUC<sub>0-τ</sub> a minimálnou koncentráciou pred podaním dávky v rovnovážnom stave sa zistila významná korelácia.

### Osobitné skupiny

#### Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetika everolimu sa hodnotili v dvoch štúdiách s jednodávkovým perorálnym podaním tabliet Afinitoru u 8 a 34 jedincov s poruchou funkcie pečene vo vzťahu k jedincom s normálnou funkciou pečene.

V prvej štúdii bola u 8 subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) priemerná hodnota AUC everolimu dvojnásobne vyššia ako u 8 subjektov s normálnou funkciou pečene.

V druhej štúdii s 34 subjektami s rozdielnym stupňom poruchy funkcie pečene mali v porovnaní so zdravými osobami subjekty s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) 1,6-násobne, respektíve 3,3-násobne a 3,6-násobne zvýšenú expozíciu (t.j. AUC<sub>0-inf</sub>).

Odporúčania na dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene podľa tried Childa-Pugha sú podložené aj simuláciou farmakokinetiky po opakovanom podaní.

Na základe výsledkov z uvedených dvoch štúdií sa u pacientov s poruchou funkcie pečene odporúča úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

Analýzou farmakokinetiky v populácii 170 pacientov s pokročilými solídnymi nádormi sa nezistil významný vplyv klírensu kreatinínu (25 – 178 ml/min) na CL/F everolimu. Potransplantačná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozmedzí 11 – 107 ml/min) nemala vplyv na farmakokinetiku everolimu u pacientov po transplantácii.

#### Starší pacienti

Vyhodnotením farmakokinetiky populácií u onkologických pacientov sa nezistil významný vplyv veku (27 – 85 rokov) na perorálny klírens everolimu.

#### Etnická príslušnosť

Perorálny klírens (CL/F) je podobný u japonských a beloškých onkologických pacientov s podobnou funkciou pečene. Na základe analýzy farmakokinetiky u populácií je CL/F v priemere o 20 % vyšší u černošských pacientov po transplantácii.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinický bezpečnostný profil everolimu sa hodnotil na myšiach, potkanoch, miniatúrnych prasiatkach, opiciach a králikoch. Hlavnými cieľovými orgánmi boli samčie a samičie reprodukčné systémy (degenerácia tubulov v semenníkoch, znížené množstvo spermií v nadsemenníkoch a atrofia maternice) u viacerých druhov zvierat; pľúca (zvýšené hodnoty alveolárnych makrofágov) u potkanov a myší; pankreas (degranulácia exokrinných buniek u opíc a vakuolizácia u miniatúrnych prasiatok a degenerácia buniek Langerhansových ostrovčekov u opíc) a oči (opacity línie predného šošovkového šva) len u potkanov. Malé zmeny na obličkách sa pozorovali u potkanov (exacerbácia lipofuscínu súvisiaceho s vekom v epitele tubulov, zvýšený počet prípadov hydronefrózy) a u myší (exacerbácia latentných lézií). Nič nepoukazovalo na toxicitu pre obličky u opíc a miniatúrnych prasiatok.

Everolimus zjavne spontánne zhoršoval latentné ochorenia (chronická myokarditída u potkanov, infekcia vírusom Cocksackie v plazme a srdci opíc, kokcidióva nákaza gastrointestinálneho traktu u miniatúrnych prasiatok, kožné lézie u myší a opíc). Tieto nálezy sa spravidla pozorovali pri hladinách systémovej expozície v rozmedzí terapeutickú expozície alebo vyšších, s výnimkou nálezov u potkanov, kde sa pre vysokú distribúciu do tkanív vyskytovali pri nižšej ako terapeutickú expozícii.

V štúdií samčej fertility na potkanoch bola morfológia semenníkov ovplyvnená pri 0,5 mg/kg a viac; pohyblivosť spermíí, počet hlavičiek spermíí a hladiny testosterónu v plazme boli znížené pri 5 mg/kg, čo spôsobilo zníženie samčej fertility. Preukázala sa reverzibilita.

V reprodukčných štúdiách u zvierat nebola samičia fertilita ovplyvnená. Avšak pri perorálnych dávkach everolimu  $\geq 0,1$  mg/kg (približne 4 % AUC<sub>0-24h</sub> u pacientov užívajúcich dennú dávku 10 mg) boli u samíc potkanov zvýšené predimplantačné straty.

Everolimus prestupoval cez placentu a mal toxické účinky na plod. U potkanov everolimus vyvolával embryo/fetotoxicitu pri systémovej expozícii nižšej, ako je terapeutická hladina. Prejavilo sa to ako mortalita a znížená hmotnosť plodov. Incidencia zmien a malformácií kostry (napr. rásštep hrudnej kosti) sa zvýšila pri 0,3 a 0,9 mg/kg. U králikov bola embryotoxicita zrejma zo zvýšenia neskorých resorpcií.

Štúdie genotoxicity, ktoré zahrnuli významné koncové ukazovatele genotoxicity, nepreukázali klastogénnu alebo mutagénnu aktivitu. Podávanie everolimu trvajúce až 2 roky neodhalilo onkogénny potenciál u myši a potkanov až po najvyššie dávky, ktoré zodpovedajú 3,9-násobku a 0,2-násobku odhadovanej klinickej expozície.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

butylhydroxytoluén  
magnéziumstearát  
monohydrát laktózy  
hypromelóza  
krospovidón typu A  
bezvodá laktóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliník/polyamid/hliník/PVC blister obsahujúci 10 tabliet.

Afinitor 2,5 mg tablety

Balenia obsahujú 30 alebo 90 tabliet.

Afinitor 5 mg tablety

Balenia obsahujú 10, 30 alebo 90 tabliet.

#### Afinitor 10 mg tablety

Balenia obsahujú 10, 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

#### Afinitor 2,5 mg tablety

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

#### Afinitor 5 mg tablety

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

#### Afinitor 10 mg tablety

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 03. august 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. apríl 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberg  
Nemecko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Afinitor 2,5 mg tablety  
everolimus

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 2,5 mg everolimu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet  
90 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

|                 |            |
|-----------------|------------|
| EU/1/09/538/009 | 30 tabliet |
| EU/1/09/538/010 | 90 tabliet |

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Afinitor 2,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Afinitor 2,5 mg tablety  
everolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Afinitor 5 mg tablety  
everolimus

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 5 mg everolimu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tabliet  
30 tabliet  
90 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

|                 |            |
|-----------------|------------|
| EU/1/09/538/007 | 10 tabliet |
| EU/1/09/538/001 | 30 tabliet |
| EU/1/09/538/003 | 90 tabliet |

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Afinitor 5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Afinitor 5 mg tablety  
everolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATULEKA****1. NÁZOV LIEKU**

Afinitor 10 mg tablety  
everolimus

**2. LIEČIVO**

Každá tableta obsahuje 10 mg everolimu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie údaje si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tabliet  
30 tabliet  
90 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

|                 |            |
|-----------------|------------|
| EU/1/09/538/008 | 10 tabliet |
| EU/1/09/538/004 | 30 tabliet |
| EU/1/09/538/006 | 90 tabliet |

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Afinitor 10 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Afinitor 10 mg tablety  
everolimus

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

**Afinitor 2,5 mg tablety**

**Afinitor 5 mg tablety**

**Afinitor 10 mg tablety**

everolimus

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Afinitor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Afinitor
3. Ako užívať Afinitor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Afinitor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Afinitor a na čo sa používa**

Afinitor je liek proti rakovine, ktorý obsahuje liečivo nazývané everolimus. Everolimus znižuje zásobovanie nádoru krvou a spomaľuje rast a šírenie rakovinových buniek.

Afinitor sa používa u dospelých pacientov na liečbu:

- pokročilého karcinómu prsníka s pozitívitou hormonálnych receptorov u postmenopauzálnych žien, u ktorých iné druhy liečby (tzv. „nesteroidnými inhibítormi aromatázy“) už na chorobu neúčinkujú. Podáva sa spolu s liekom nazvaným exemestán, steroidným inhibítorom aromatázy, ktorý sa používa na hormonálnu protinádorovú liečbu.
- pokročilých nádorov označovaných ako neuroendokrinné nádory, ktoré majú pôvod v žalúdku, črevách, pľúcach alebo v podžalúdkovej žľaze (pankreas). Podáva sa, ak sú nádory neoperovateľné a ak nevytvárajú nadmerné množstvo špecifických hormónov alebo iných podobných telu vlastných látok.
- pokročilej rakoviny obličiek (pokročilý karcinóm obličkových buniek), keď iné druhy liečby (takzvaná „liečba zameraná na VEGF“) nepomohli zastaviť vaše ochorenie.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Afinitor**

Afinitor vám predpíše iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou rakoviny. Dôsledne dodržiajte všetky pokyny lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľa. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa Afinitoru alebo toho, prečo vám bol predpísaný, opýtajte sa svojho lekára.

#### **Neužívajte Afinitor**

- **ak ste alergický** na everolimus, na príbuzné látky, napríklad sirolimus alebo temsirolimus, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa s lekárom.

## **Upozornenia a opatrenia**

### **Predtým, ako začnete užívať Afinitor, obráťte sa na svojho lekára:**

- ak máte akékoľvek ťažkosti s pečeňou alebo ak ste niekedy mali akékoľvek ochorenie, ktoré mohlo postihnúť vašu pečeň. V takom prípade vám lekár možno bude musieť predpísať iné dávkovanie Afinitoru.
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi). Afinitor môže zvýšiť hladiny cukru v krvi a zhoršiť cukrovku. Môže si to vyžiadať liečbu inzulínom a/alebo vnútorne užívanými liekmi proti cukrovke. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne nadmerný smäd alebo častejšie močenie.
- ak počas užívania Afinitoru bude potrebné, aby ste dostali preventívne očkovanie.
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu. Afinitor môže zvýšiť cholesterol a/alebo iné tuky v krvi.
- ak ste nedávno podstúpili väčšiu operáciu, alebo ak ešte stále máte nezahojenú ranu po operácii. Afinitor môže zvýšiť riziko ťažkostí pri hojení rany.
- ak máte nejakú infekciu. Možno bude potrebné infekciu liečiť skôr, ako začnete užívať Afinitor.
- ak ste mali v minulosti hepatitídu B, pretože počas liečby Afinitorom môže opäť prepuknúť (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- ak ste podstúpili alebo sa chystáte podstúpiť radiačnú terapiu.

Afinitor tiež môže:

- oslabiť váš imunitný systém. Preto môže byť riziko, že počas užívania Afinitoru dostanete infekciu. Ak máte horúčku alebo iné príznaky infekcie, poraďte sa so svojim lekárom. Niektoré infekcie môžu byť závažné a môžu mať fatálne následky.
- ovplyvniť funkciu vašich obličiek. Preto lekár u vás bude sledovať funkciu obličiek počas užívania Afinitoru.
- vyvolať dýchavičnosť, kašeľ a horúčku.
- vyvolať tvorbu vredkov a malých rán v ústach. Váš lekár možno bude musieť prerušiť alebo ukončiť liečbu Afinitorom. Možno budete potrebovať liečbu ústnou vodou, gélom alebo inými výrobkami. Niektoré ústne vody a gély môžu spôsobiť zhoršenie vredov, preto neskúšajte výrobky bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Váš lekár môže znovu začať liečbu Afinitorom v rovnakej alebo v nižšej dávke.
- spôsobiť komplikácie súvisiace s radiačnou terapiou. U niektorých pacientov, ktorí užívali everolimus súčasne s rádioterapiou alebo ktorí užívali everolimus krátko po rádioterapii, boli pozorované závažné komplikácie súvisiace s radiačnou terapiou (ako je dýchavičnosť, nevoľnosť, hnačka, kožné vyrážky a bolestivosť v ústach, ďasnách a hrdle), vrátane smrteľných prípadov. Tiež boli hlásené takzvané návrat reakcie z ožarovania (zahŕňajúci začervenanie kože alebo zápal pľúc v mieste predchádzajúcej rádioterapie) u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili radiačnú terapiu.  
Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti podstúpili radiačnú terapiu alebo ak sa v blízkej budúcnosti chystáte podstúpiť radiačnú terapiu.

**Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia tieto príznaky.**

Počas liečby vám budú pravidelne vykonávať krvné skúšky. Týmto skúškami sa preverí množstvo krviniek (bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek) vo vašom organizme, aby sa zistilo, či Afinitor má neželaný účinok na tieto bunky. Krvné skúšky sa budú vykonávať aj na sledovanie funkcie obličiek (hladina kreatinínu), funkcie pečene (hladina aminotransferáz) a hladiny cukru a cholesterolu v krvi. Je to preto, že Afinitor ich tiež môže ovplyvniť.

## **Deti a dospievajúci**

Afinitor sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich (vo veku menej ako 18 rokov).

## **Iné lieky a Afinitor**

Afinitor môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Ak užívate súčasne s Afinitorom aj iné lieky, lekár možno bude musieť zmeniť dávkovanie Afinitoru alebo iných liekov.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce liečivá môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov pri Afinitore:

- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol alebo flukonazol a iné fungicídne lieky, používané na liečbu hubových infekcií.
- klaritromycín, telitromycín alebo erytromycín, antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- ritonavir a iné lieky používané na liečbu infekcie HIV/AIDS.
- verapamil alebo diltiazem, používané na liečbu chorôb srdca alebo vysokého krvného tlaku.
- dronedarón, liek používaný na napomáhanie regulácie tlkotu vášho srdca.
- cyklosporín, používaný na zastavenie odmietania transplantovaných orgánov telom.
- imatinib, používaný na potlačenie rastu abnormálnych buniek.
- inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (napr. ramipril), používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcovocievnych problémov.
- nefazodón, používaný na liečbu depresie.
- kanabidiol (používa sa okrem iného na liečbu záchvatov).

Nasledujúce liečivá môžu znížiť účinnosť Afinitoru:

- rifampicín, používaný na liečbu tuberkulózy (TBC).
- efavirenz alebo nevirapín, používané na liečbu infekcie HIV/AIDS.
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), liek rastlinného pôvodu používaný na liečbu depresie a iných ochorení.
- dexametazón, kortikosteroid používaný na liečbu širokej škály ochorení vrátane zápalových alebo imunitných porúch.
- fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital a iné antiepileptiká, používané na zastavenie záchvatov kŕčov.

Počas liečby Afinitorom sa treba vyhýbať používaniu týchto liekov. Ak užívate niektorý z nich, lekár vám možno zmení liek za iný alebo zmení dávkovanie Afinitoru.

### **Afinitor a jedlo a nápoje**

Vyhýbajte sa grepom a grepovej šťave počas liečby Afinitorom. Môžu zvýšiť množstvo Afinitoru v krvi, pravdepodobne na škodlivú hladinu.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

#### Tehotenstvo

Afinitor môže poškodiť vaše nenarodené dieťa a počas tehotenstva sa neodporúča. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná. Lekár sa s vami porozpráva o tom, či máte užívať tento liek počas tehotenstva.

Ženy, ktoré by prípadne mohli otehotnieť, majú počas liečby a až do 8 týždňov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepciu. Ak si napriek týmto opatreniam myslíte, že ste možno otehotneli, poraďte sa s lekárom **predtým**, ako znovu užijete Afinitor.

#### Dojčenie

Afinitor môže poškodiť vaše dojčené dieťa. Počas liečby a počas 2 týždňov od poslednej dávky Afinitoru nedojčíte. Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte.

#### Plodnosť žien

U niektorých pacientiek užívajúcich Afinitor sa pozorovalo vynechávanie menštruácie (amenorea).

Afinitor môže mať vplyv na plodnosť u žien. Ak si želáte mať deti, porozprávajte sa so svojim lekárom.

### Plodnosť mužov

Afinitor môže ovplyvniť plodnosť u mužov. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak si želáte splodiť dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak sa cítite nezvyčajne unavený (únava je veľmi častý vedľajší účinok), buďte zvlášť opatrný pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

### **Afinitor obsahuje laktózu**

Afinitor obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Afinitor**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 10 mg a užíva sa raz denne. Lekár vám povie, koľko tabliet Afinitoru máte užívať.

Ak máte ťažkosti s pečeňou, lekár možno začne vašu liečbu nižšou dávkou Afinitoru (2,5; 5 alebo 7,5 mg denne).

Ak sa u vás vyskytnú niektoré vedľajšie účinky počas užívania Afinitoru (pozri časť 4), lekár možno zníži vašu dávku alebo ukončí vašu liečbu, a to buď na krátky čas, alebo natrvalo.

Afinitor užívajte raz denne, približne v tom istom čase každý deň, vždy buď s jedlom, alebo bez jedla.

Prehltajte tablety celé a zapite ich pohárom vody. Tablety nehryzte a nedrvtte.

### **Ak užijete viac Afinitoru, ako máte**

- Ak ste užili priveľa Afinitoru alebo ak niekto iný omylom užije vaše tablety, ihneď navštívte lekára alebo choďte do nemocnice. Môže byť potrebné neodkladné lekárske ošetrovanie.
- Vezmite si so sebou škatuľku lieku a túto písomnú informáciu, aby lekár vedel, aký liek bol užitý.

### **Ak zabudnete užiť Afinitor**

Ak vynecháte dávku, vezmite si najbližšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

### **Ak prestanete užívať Afinitor**

Neukončite užívanie Afinitoru, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z nasledujúcich prejavov alergickej reakcie, **PRESTAŇTE** užívať Afinitor a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla
- silné svrbenie kože s červenými vyrážkami alebo vystúpenými hrčkami

### **Medzi závažné vedľajšie účinky Afinitoru patria:**

#### **Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Zvýšená teplota, zimnica (prejavy infekcie)
- Horúčka, kašeľ, ťažkosti s dýchaním, sipot (prejavy zápalu pľúc označovaného ako pneumonitída)

#### **Časté** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- Výrazný smäd, zvýšený výdaj moču, zvýšená chuť do jedla a zníženie hmotnosti, únava (prejavy cukrovky)
- Krvácanie (hemorágia), napríklad do steny čreva
- Výrazne znížený výdaj moču (prejav zlyhania obličiek)

#### **Menej časté** (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- Horúčka, vyrážky na koži, bolesť a zápal kĺbov ako aj únava, strata chuti do jedla, nauzea, žltacka (zožltnutie kože), bolesť v pravej hornej časti brucha, bledá stolica, tmavý moč (môžu to byť prejavy reaktívacie hepatitídy B)
- Dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním v ležiacej polohe, opuch chodidiel alebo nôh (prejavy srdcového zlyhania)
- Opuch a/alebo bolesť nôh, zvyčajne v lýtkach, začervenaná alebo horúca pokožka na postihnutom mieste (prejavy upchania žíl (žily) krvnou zrazeninou v nohách)
- Náhla dýchavičnosť, bolesť na hrudi alebo vykašľavanie krvi (možné prejavy pľúcnej embólie, ochorenia, ktoré vznikne upchatím jednej alebo viacerých tepien v pľúcach)
- Výrazne znížený výdaj moču, opuch nôh, pocit zmätenosti, bolesť chrbta (prejavy náhleho zlyhania obličiek)
- Vyrážka, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltnutím, závraty (prejavy závažnej alergickej reakcie, známej tiež ako precitlivosť)

#### **Zriedkavé** (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Dýchavičnosť alebo zrýchlené dýchanie (prejavy syndrómu akútnej respiračnej tiesne)

**Ak sa u vás vyskytnú niektoré z uvedených vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára, pretože to môže mať život ohrozujúce následky.**

### **K ďalším možným vedľajším účinkom Afinitoru patria:**

#### **Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Vysoké hladiny cukru v krvi (hyperglykémia)
- Strata chuti do jedla
- Poruchy vnímania chuti (dysgeúzia)
- Bolesť hlavy
- Krvácanie z nosa (epistaxa)
- Kašeľ
- Vriedky v ústach
- Žalúdočná nevoľnosť ako nutkanie na vracanie (nauzea) a hnačka
- Kožná vyrážka
- Svrbenie (pruritus)
- Pocit slabosti alebo únavy
- Únava, dýchavičnosť, závraty, bledá koža, prejavy nízkej hladiny červených krviniek (anémia)
- Opuch rúk, nôh, chodidiel, členkov alebo iných častí tela (prejavy edému)
- Úbytok hmotnosti
- Vysoké hladiny lipidov (tukov) v krvi (hypercholesterolémia)

### **Časté** (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- Náhle krvácanie alebo podliatiny (prejavy nízkej hladiny krvných doštičiek označovanej ako trombocytopenia)
- Dýchavičnosť (dyspnoe)
- Smäd, znížený výdaj moču, tmavý moč, suchá začervenaná pokožka, podráždenosť (prejavy dehydratácie)
- Nespavosť (insomnia)
- Bolesť hlavy, závraty (prejavy vysokého krvného tlaku označovaného ako hypertenzia)
- Opuch časti alebo celej vašej ruky (vrátane prstov) alebo nohy (vrátane prstov na nohách), pocit ťažoby, obmedzený pohyb, nepohodlie (možné príznaky lymfedému)
- Horúčka, bolesť hrdla alebo vriedky v ústach kvôli infekcii (prejavy nízkej hladiny bielych krviniek, leukopénia, lymfopénia, neutropénia)
- Horúčka
- Zápal vrchnej výstelky úst, žalúdka, čriev
- Sucho v ústach
- Pálenie záhy (dyspepsia)
- Vracanie (vomitus)
- Ťažkosti s prehĺtaním (dysfagia)
- Bolesť brucha
- Akné
- Vyrážky a bolesť v dlaniach a chodidlách (syndróm ruka-noha)
- Začervenanie kože (erytém)
- Bolesť kĺbov
- Bolesť v ústach
- Menštruačné poruchy ako napríklad nepravidelná menštruácia
- Zvýšené hladiny lipidov (tukov) v krvi (hyperlipidémia, zvýšené triglyceridy)
- Znížené hladiny draslíka v krvi (hypokaliémia)
- Znížené hladiny fosfátu v krvi (hypofosfatémia)
- Znížené hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia)
- Suchá koža, odlupovanie kože, poškodenia kože
- Poruchy nechťov, lámavosť nechťov
- Mierne vypadávanie vlasov
- Neobvyklé výsledky pečeňových testov (zvýšená alanín a aspartáttransamináza)
- Neobvyklé výsledky pečeňových testov (zvýšený kreatinín)
- Opuch viečka
- Bielkovina v moči

### **Menej časté** (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb)

- Slabosť, náhle krvácanie alebo podliatiny a časté infekcie s prejavmi ako horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vriedky v ústach (prejavy nízkej hladiny krviniek označovanej ako pancytopenia)
- Strata vnímania chuti (ageúzia)
- Vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- Menštruačné poruchy ako napríklad vynechanie menštruácie (amenorea)
- Častejšie močenie počas dňa
- Bolesť na hrudi
- Zhoršené hojenie rán
- Návaly tepla
- Výtok z oka spojený so svrbením a začervenaním, ružové alebo červené oči (konjunktivitída)

### **Zriedkavé** (môžu postihnúť menej ako 1 z 1 000 osôb)

- Únava, dýchavičnosť, závraty, bledá koža (prejavy nízkej hladiny červených krviniek, možno spôsobenej anémiou označovanou ako čistá aplázia červených krviniek)

- Opuch tváre, okolo očí, úst a vnútri úst a/alebo hrdla ako aj jazyka a ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (označované ako angioedém) môžu byť prejavy alergickej reakcie

**Neznáme** (*frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov*)

- Reakcia v mieste predchádzajúcej rádioterapie, napr. začervenanie kože alebo zápal pľúc (tzv. návrat reakcie z ožarovania)
- Zhoršenie vedľajších účinkov rádioterapie

**Ak pocítite tieto vedľajšie účinky ako závažné, povedzte to prosím svojmu lekárovi a/alebo lekárnikovi. Väčšina vedľajších účinkov je miernej až stredne závažnej povahy a zvyčajne vymiznú, ak sa liečba na pár dní preruší.**

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Afinitor**

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
- Blister otvorte až bezprostredne pred užitím tabliet.
- Neužívajte tento liek, ak je balenie poškodené alebo vykazuje známky nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Afinitor obsahuje**

- Liečivo je everolimus.
  - Každá tableta Afinitoru 2,5 mg obsahuje 2,5 mg everolimu.
  - Každá tableta Afinitoru 5 mg obsahuje 5 mg everolimu.
  - Každá tableta Afinitoru 10 mg obsahuje 10 mg everolimu.
- Ďalšie zložky sú butylhydroxytoluén, magnéziumstearát, monohydrát laktózy, hypromelóza, krospovidón typu A a bezvodá laktóza.

#### **Ako vyzerá Afinitor a obsah balenia**

Tablety Afinitor 2,5 mg sú biele až žltkasté podlhovasté tablety. Majú vyryté označenie „LCL” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Tablety Afinitor 5 mg sú biele až žltkasté podlhovasté tablety. Majú vyryté označenie „5” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Tablety Afinitor 10 mg sú biele až žltkasté podlhovasté tablety. Majú vyryté označenie „UHE” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

Afinitor 2,5 mg sa dodáva v blistrových baleniach, ktoré obsahujú 30 alebo 90 tabliet.

Afinitor 5 mg a Afinitor 10 mg sa dodávajú v blistrových baleniach, ktoré obsahujú 10, 30 alebo 90 tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo liekové sily.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

**Výrobca**

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

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Norimberg  
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**España**

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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>