

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 2,5 mg δισκία
Afinitor 5 mg δισκία
Afinitor 10 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Afinitor 2,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg everolimus.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 74 mg λακτόζης.

Afinitor 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 149 mg λακτόζης.

Afinitor 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg everolimus.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 297 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Afinitor 2,5 mg δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το “LCL” στη μία όψη και το “NVR” στην άλλη.

Afinitor 5 mg δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το “5” στη μία όψη και το “NVR” στην άλλη.

Afinitor 10 mg δισκία

Λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία με λοξοτομημένη ακμή και χωρίς χαραγμένη γραμμή, με εντυπωμένο το “UHE” στη μία όψη και το “NVR” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένος καρκίνος του μαστού

Το Afinitor ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικός σε HER2/neu, σε συνδυασμό με εξεμεστάνη, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς συμπτωματική σπλαγγχνική νόσο μετά από υποτροπή ή εξέλιξη έπειτα από θεραπεία με μη στεροειδή αναστολέα της αρωματάσης.

Παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Το Afinitor ενδείκνυται για τη θεραπεία ανεγχείρητου ή μεταστατικού, πολύ ή μετρίως διαφοροποιημένου παγκρεατικού νευροενδοκρινικού όγκου σε ενήλικες με προϊούσα νόσο.

Γαστρεντερικοί και πνευμονικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Το Afinitor ενδείκνυται για τη θεραπεία ανεγχείρητου ή μεταστατικού, πολυ διαφοροποιημένου (Βαθμού 1 ή 2) μη λειτουργικού γαστρεντερικού και πνευμονικού νευροενδοκρινικού όγκου σε ενήλικες με προϊούσα νόσο (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

Καρκίνωμα νεφρών

Το Afinitor ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών, η νόσος των οποίων έχει εξελιχθεί υπό ή μετά από θεραπεία με VEGF-στοχευόμενη θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Afinitor θα πρέπει να ξεκινήσει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα το Afinitor διατίθεται σε δισκία των 2,5 mg, 5 mg και 10 mg.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg everolimus μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί όσο παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραληφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια επιπλέον δόση, αλλά να πάρει την επόμενη κανονική συνταγογραφημένη δόση ως συνήθως.

Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Για τη διαχείριση σοβαρών ή/και μη ανεκτών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης και/ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Afinitor. Για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1, συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ημερησίως και δεν πρέπει να είναι χαμηλότερη από 5 mg ημερησίως.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για την προσαρμογή δόσης συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1 Συστάσεις προσαρμογής της δόσης του Afinitor

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα¹	Προσαρμογή δόσης του Afinitor
Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Εξέταση διακοπής της θεραπείας μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν σε Βαθμό ≤ 1 . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως. Διακοπή της θεραπείας εάν παρουσιαστεί αποτυχία υποχώρησης εντός 4 εβδομάδων.
	Βαθμού 3	Διακοπή της θεραπείας έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν σε Βαθμό ≤ 1 . Εξέταση επανέναρξης της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Στοματίτιδα	Βαθμού 2	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 . Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση. Αν η στοματίτιδα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες (εξαιρούμενων των μεταβολικών επεισοδίων)	Βαθμού 2	Εάν η τοξικότητα είναι ανεκτή, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν η τοξικότητα γίνει μη ανεκτή, προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 . Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση. Αν η τοξικότητα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της θεραπείας μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 . Εξέταση επανέναρξης της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Μεταβολικά επεισόδια (π.χ. υπογλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία)	Βαθμού 2	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης. Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.

Θρομβοπενία	Βαθμού 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση.
	Βαθμού 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
Ουδετεροπενία	Βαθμού 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση.
	Βαθμού 4 ($<0,5 \times 10^9/l$)	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) και χωρίς πυρετό. Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
¹ Η βαθμονόμηση βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI) v3.0		

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) – η συνιστώμενη δόση είναι 7,5 mg ημερησίως.
- Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) – η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ημερησίως.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) – συνιστάται η χρήση του Afinitor μόνο όταν το επιθυμητό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Σε αυτή την περίπτωση, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg ημερησίως.

Θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δόσης εάν η ηπατική κατάσταση του ασθενούς μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Afinitor σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Afinitor θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, σταθερά με ή χωρίς φαγητό (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα δισκία Afinitor θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα ραπαμυκίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα

Η μη λοιμώδης πνευμονίτιδα είναι μια επίδραση της κατηγορίας των παραγώγων ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του everolimus. Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβάνεται η διάμεση πνευμονοπάθεια) έχει αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν Afinitor (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένα περιστατικά ήταν σοβαρά και σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε θανατηφόρος έκβαση. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα, όπως υποξία, υπεζωκοτική συλλογή, βήχας ή δύσπνοια και στους οποίους έχουν αποκλειστεί λοιμώδη, νεοπλασματικά και λοιπά μη ιατρικά αίτια με κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις. Κατά την διαφορική διάγνωση της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να αποκλειστούν ευκαριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν αμέσως τυχόν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα.

Ασθενείς που αναπτύσσουν ακτινολογικές μεταβολές ενδεικτικές μη λοιμώδους πνευμονίτιδας και παρουσιάζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα, μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με Afinitor χωρίς προσαρμογές της δόσης. Εάν τα συμπτώματα είναι μέτρια (Βαθμού 2) ή σοβαρά (Βαθμού 3) μπορεί να ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών μέχρι την υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων.

Για τους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται η χρήση κορτικοστεροειδών για την θεραπεία της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας, μπορεί να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από την πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP).

Λοιμώξεις

Το everolimus έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων με ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν Afinitor έχουν περιγραφεί εντοπισμένες και συστηματικές λοιμώξεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η πνευμονία, λοιπές βακτηριακές λοιμώξεις, διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ασπεργίλλωση, η καντιντίαση ή πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP) και ιογενής λοίμωξη συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν σοβαρές (π.χ. οδήγησαν σε σηψαιμία, αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια) και σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες.

Οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων με το Afinitor. Προϋπάρχουσες λοιμώξεις θα πρέπει να θεραπεύονται κατάλληλα και να έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Afinitor. Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Afinitor, οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα και σημεία λοίμωξης, εάν διαγνωσθεί λοίμωξη να ξεκινούν αμέσως κατάλληλη θεραπεία και να συζητηθεί η διακοπή ή ο τερματισμός της θεραπείας με Afinitor.

Σε περίπτωση διάγνωσης διηθητικής συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης, η θεραπεία με το Afinitor θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίας από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP, PCP), ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν everolimus. Η PJP/PCP πιθανόν να σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από PJP/PCP, όταν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που φανερώνονται μέσω συμπτωμάτων που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, αναφυλαξία, δύσπνοια, έξαψη, θωρακικό άλγος ή αγγειοοίδημα (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) έχουν παρατηρηθεί με το everolimus (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. πρήξιμο στους αεραγωγούς ή την γλώσσα, με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Εξέλκωση στοματικής κοιλότητας

Στοματικά έλκη, στοματίτιδα και στοματική βλεννογονίτιδα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Afinitor (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστώνται τοπικές θεραπείες, αλλά θα πρέπει να αποφεύγονται στοματικά διαλύματα που περιέχουν παράγωγα οινόπνεύματος, υπεροξειδίου, ιωδίου και θυμαριού καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση. Αντιμυκητιασικοί παράγοντες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εκτός εάν έχει διαγνωσθεί μυκητιασική λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας

Περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μερικές με θανατηφόρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Afinitor (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία ειδικότερα σε ασθενείς που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορεί να επιβαρύνουν περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία.

Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

Νεφρική λειτουργία

Αυξήσεις κρεατινίνης ορού, συνήθως ήπιες, και προτεΐνουρία έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η μέτρηση της ουρίας αίματος (BUN), των πρωτεϊνών στα ούρα ή της κρεατινίνης ορού πριν από την έναρξη θεραπείας με Afinitor και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

Γλυκόζη αίματος

Υπεργλυκαιμία έχει αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης ορού νηστείας πριν από την έναρξη θεραπείας με Afinitor και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα. Συνιστάται η συχνότερη παρακολούθηση όταν το Afinitor χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να προκαλούν υπεργλυκαιμία. Όταν είναι δυνατόν η βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση θα πρέπει να επιτευχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας ενός ασθενούς με Afinitor.

Λιπίδια αίματος

Δυσλιπιδαιμία (περιλαμβανομένης υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας) έχουν αναφερθεί. Συνιστάται η ρύθμιση της χοληστερόλης αίματος και των τριγλυκεριδίων πριν την έναρξη της θεραπείας με Afinitor και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα, καθώς και η αντιμετώπιση με την κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Αιματολογικές παράμετροι

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια έχουν αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη θεραπείας με Afinitor και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

Λειτουργικοί καρκινοειδείς όγκοι

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με λειτουργικούς καρκινοειδείς όγκους, το Afinitor και οκτρεοτίδη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και οκτρεοτίδη. Η μελέτη δεν ανταποκρίθηκε στο κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (επιβίωση χωρίς εξέλιξη [PFS]) και η ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης αριθμητικά ευνοούσε το σκέλος εικονικού φαρμάκου και οκτρεοτίδης. Έτσι, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Afinitor σε ασθενείς με λειτουργικούς καρκινοειδείς όγκους δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Προγνωστικοί παράγοντες σε γαστρεντερικούς και πνευμονικούς νευροενδοκρινικούς όγκους

Σε ασθενείς με μη-λειτουργικούς γαστρεντερικούς και πνευμονικούς νευροενδοκρινικούς όγκους και καλούς βασικούς προγνωστικούς παράγοντες, π.χ. ειλεό ως πρωτογενή προέλευση του όγκου και κανονικά επίπεδα χρωμογρανίνης A ή χωρίς τη συμμετοχή των οστών, η ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Afinitor. Στην υποομάδα των ασθενών με ειλεό ως πρωτογενή προέλευση του όγκου έγινε περιορισμένη αναφορά οφέλους ως προς την PFS (βλ. παράγραφο 5.1).

Αλληλεπιδράσεις

Η παράλληλη χορήγηση με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (PgP), η οποία αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων, θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η παράλληλη χορήγηση ενός **μέτριας ισχύος** CYP3A4 και/ή PgP αναστολέα ή επαγωγέα δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ρύθμιση της δόσης του Afinitor θα πρέπει να εξεταστεί βάσει της προβλεπόμενης τιμής AUC (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συνυπάρχουσα θεραπεία με **ισχυρούς** αναστολείς του CYP3A4 προκαλεί δραματική αύξηση της συγκέντρωσης του everolimus στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να επιτρέψουν συστάσεις για τη δοσολογία σε αυτή την κατάσταση. Έτσι, η παράλληλη θεραπεία με Afinitor και **ισχυρούς** αναστολείς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Afinitor λαμβάνεται σε συνδυασμό με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος λόγω των πιθανών αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων. Εάν το Afinitor λαμβάνεται με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, κινιδίνη ή παράγωγα των αλκαλοειδών της ερυσιβώδους ολύρας), ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις πληροφορίες για το προϊόν του από του στόματος υπόστρωμα του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στο everolimus ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χρήση του Afinitor συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα που να υποστηρίζουν συστάσεις για αναπροσαρμογή της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Εμβολιασμοί

Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Afinitor (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Επιπλοκές στην επούλωση τραύματος

Η διαταραγμένη επούλωση τραύματος είναι μια ταξινομημένη δράση των παραγώνων της ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του Afinitor. Έτσι χρειάζεται προσοχή όταν το everolimus χρησιμοποιείται στη περι-εγχειρητική περίοδο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το everolimus είναι υπόστρωμα του CYP3A4, και επίσης υπόστρωμα και μέτριος αναστολέας της Pgp. Συνεπώς, η απορρόφηση και η επακόλουθη αποβολή του everolimus μπορεί να επηρεαστεί από προϊόντα που επηρεάζουν το CYP3A4 ή/και την Pgp. *In vitro*, το everolimus είναι ανταγωνιστικός αναστολέας του CYP3A4 και μεικτός αναστολέας του CYP2D6.

Γνωστές και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένους αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 πιο κάτω.

Αναστολείς του CYP3A4 και της Pgp που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus

Ουσίες που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή της Pgp μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα μέσω μείωσης του μεταβολισμού ή της εκροής everolimus από εντερικά κύτταρα.

Επαγωγείς του CYP3A4 και της Pgp που μειώνουν τις συγκεντρώσεις του everolimus

Ουσίες που είναι επαγωγείς του CYP3A4 ή της Pgp μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του everolimus στο αίμα μέσω αύξησης του μεταβολισμού ή της εκροής everolimus από εντερικά κύτταρα.

Πίνακας 2 Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στο everolimus

Δραστική ουσία με βάση την αλληλεπίδραση	Αλληλεπίδραση - Αλλαγή στο AUC/C_{max} του Everolimus Γεωμετρική μέση αναλογία (παρατηρούμενο όριο)	Συστάσεις όσον αφορά την ταυτόχρονη χορήγηση
Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/Pgp		
Κετοконаζόλη	AUC ↑15,3 φορές (όριο 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1 φορές (όριο 2,6-7,0)	Η ταυτόχρονη θεραπεία του Afinitor και ισχυρών αναστολέων δεν συνιστάται.
Ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του everolimus.	
Τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη		
Νεφαζοδόνη		
Ριτοναβίρη, αταζαναβίρη, σαγκουιναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβιρη		

Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4/PgP		
Ερυθρομυκίνη	AUC ↑4,4 φορές (όριο 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0 φορές (όριο 0,9-3,5)	Χρειάζεται προσοχή όταν η ταυτόχρονη χορήγηση μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 ή της PgP δεν μπορεί να αποφευχθεί. Εάν απαιτείται για τον ασθενή ταυτόχρονη χορήγηση ενός μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP, η μείωση της δόσης σε 5 mg τη μέρα ή 2,5 mg τη μέρα μπορεί να εξεταστεί. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για αυτή τη δοσολογική ρύθμιση. Λόγω μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων, η συνιστώμενη δόση μπορεί να μην είναι ιδανική για όλα τα άτομα, έτσι συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν ο μέτριας ισχύος αναστολέας διακοπεί, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 2 με 3 ημερών (μέσος χρόνος αποβολής για τους πλέον διαδεδομένους αναστολείς μέτριας ισχύος) πριν η δόση του Afinitor επανέρθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης.
Ιματινίμπη	AUC ↑ 3,7 φορές C _{max} ↑ 2,2 φορές	
Βεραπαμίλη	AUC ↑3,5 φορές (όριο 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3 φορές (όριο 1,3-3,8)	
Κυκλοσπορίνη από το στόμα	AUC ↑2,7 φορές (όριο 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8 φορές (όριο 1,3-2,6)	
Φλουκοναζόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	
Διλτιαζέμη	Αναμένεται μεγάλη αύξηση της έκθεσης.	
Δρονεδαρόνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
Αμπρεναβίρη, φοσαμπρεναβίρη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της έκθεσης.	
Χυμός Γκρέιπφρουτ ή άλλο φαγητό που επηρεάζει το CYP3A4/PgP	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της έκθεσης (η επίδραση ποικίλλει ευρέως).	Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ισχυροί και μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A4		
Ριφαμπικίνη	AUC ↓63%, (όριο 0-80%) C _{max} ↓58% (όριο 10-70%)	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4. Εάν απαιτείται για τον ασθενή η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, πρέπει να εξεταστεί μια αύξηση της δόσης του Afinitor από 10 mg/μέρα μέχρι 20 mg/μέρα χρησιμοποιώντας αυξήσεις των 5 mg ή λιγότερων την Ημέρα 4 και 8 μετά την έναρξη της χρήσης του επαγωγέα. Αυτή η δόση του Afinitor προβλέπεται να ρυθμίσει την τιμή AUC στο όριο που παρατηρείται χωρίς τους επαγωγείς. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα με αυτή τη ρύθμιση της δόσης. Εάν διακοπεί η θεραπεία με τον επαγωγέα, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 3 με 5 ημερών (αρκετός χρόνος για σημαντική αναστροφή της επαγωγής του ενζύμου) πριν η δόση του Afinitor επανέρθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης.
Δεξαμεθαζόνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	
Καρπυμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	
Εφαβιρένζη, νεβιραπίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	
Υπερικόν το διάτρητον (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη μείωση της έκθεσης.	Σκευάσματα που περιέχουν υπερικόν το διάτρητον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με everolimus.

Παράγοντες των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από το everolimus
 Βάσει *in vitro* αποτελεσμάτων, οι συστηματικές συγκεντρώσεις που αποκτήθηκαν μετά από καθημερινές από του στόματος δόσεις των 10 mg κάνουν την αναστολή των Pgp, CYP3A4 και CYP2D6 απίθανη. Ωστόσο, η αναστολή του CYP3A4 και της Pgp στο έντερο δεν πρέπει να αποκλείεται. Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα κατέδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μιας από του στόματος δόσης μιδαζολάμης, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A, με το everolimus είχε ως αποτέλεσμα την κατά 25% αύξηση της C_{max} της μιδαζολάμης και την κατά 30% αύξηση της AUC_(0-inf) της μιδαζολάμης. Αυτή η επίδραση είναι πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 μέσω του εντέρου από το everolimus. Ως εκ τούτου το everolimus μπορεί να επηρεάσει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα των συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4. Ωστόσο, μια κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση των συστηματικών χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 δεν αναμένεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχωρήγηση του everolimus με την οκτρεοτίδη αύξησε τη C_{min} με ένα γεωμετρικό μέσο λόγο (everolimus/εικονικό φάρμακο) της τάξεως του 1,47. Μια κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματική ανταπόκριση των ασθενών με προχωρημένους νευροενδοκρινικούς όγκους δεν μπορούσε να αποδειχθεί.

Η συγχωρήγηση του everolimus με την εξεμεστάνη οδήγησε σε αύξηση της C_{min} και C_{2h} της εξεμεστάνης κατά 45% και 64%, αντίστοιχα. Ωστόσο, τα αντίστοιχα επίπεδα σταθερής κατάστασης (4 εβδομάδες) της οιστραδιόλης δεν διέφεραν ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εξεμεστάνη σε ασθενείς με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένο καρκίνο του μαστού που ελάμβαναν το συνδυασμό. Η αύξηση των επιπέδων της εξεμεστάνης είναι απίθανο να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)
Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εμβολιασμοί

Η ανοσοποιητική ανταπόκριση σε εμβολιασμό μπορεί να επηρεαστεί και, συνεπώς, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός κατά τη θεραπεία με Afinitor. Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Afinitor (βλ. παράγραφο 4.4). Παραδείγματα εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς είναι: ενδορρινικό εμβόλιο για την γρίπη, εμβόλιο για την ιλαρά, την παρωτίτιδα, την ερυθρά, από του στόματος χορηγούμενο για την πολιομυελίτιδα, για τον BCG (Βάκιλλος Calmette-Guérin), τον κίτρινο πυρετό, την ανεμοβλογιά και TY21a για τον τύφο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. με από του στόματος αγωγή, ενέσιμο ή μη-οιστρογονούχο ορμονικό εμφύτευμα για τον έλεγχο των γεννήσεων, αντισυλληπτικά με βάση την προγεστερόνη, υστερεκτομή, περιέδεση σαλπίγγων, πλήρης αποχή, μέθοδοι φραγμού, ενδομητρική συσκευή (IUD), και/ή αντρική/ γυναικεία στείρωση) όσο λαμβάνουν everolimus και για έως 8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν πρέπει να απαγορευθεί στους άνδρες ασθενείς η προσπάθεια να τεκνοποιήσουν.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του everolimus σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας στο έμβryo ή το κύημα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το everolimus δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το everolimus απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, στους αρουραίους το everolimus και/ή οι μεταβολίτες του διέρχονται άμεσα στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Έτσι, γυναίκες που λαμβάνουν everolimus δε θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η πιθανότητα το everolimus να προκαλεί στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς δεν είναι γνωστή, παρόλα αυτά αμηνόρροια (δευτεροπαθής αμηνόρροια ή άλλες ανωμαλίες εμμήνου ρύσης) και συσχετιζόμενη διαταραχή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) / θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες ασθενείς. Με βάση μη-κλινικά ευρήματα, η ανδρική και η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να επηρεαστούν από τη θεραπεία με everolimus (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Afinitor πιθανόν να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές εάν παρουσιάσουν κόπωση κατά τη θεραπεία με Afinitor.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 2,672 ασθενείς που έκαναν θεραπεία με Afinitor σε δέκα κλινικές μελέτες οι οποίες αποτελούνταν από πέντε τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III και πέντε ανοικτές μελέτες φάσης I και μελέτες φάσης II, σχετικές με τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 1/10$) από τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας ήταν (σε φθίνουσα σειρά) : στοματίτιδα, εξάνθημα, κόπωση, διάρροια, λοιμώξεις, ναυτία, όρεξη μειωμένη, αναιμία, δυσγευσία, πνευμονίτιδα, περιφερικό οίδημα, υπεργλυκαιμία, εξασθένηση, κνησμός, βάρος μειωμένο, υπερχοληστερολαιμία, επίσταξη, βήχας και κεφαλαλγία.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-4 (επίπτωση $\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ήταν στοματίτιδα, αναιμία, υπεργλυκαιμία, λοιμώξεις, κόπωση, διάρροια, πνευμονίτιδα, εξασθένηση, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, δύσπνοια, πρωτεϊνουρία, λεμφοπενία, αιμορραγία, υποφωσφοραιμία, εξάνθημα, υπέρταση, πνευμονία, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) αυξημένη, ασπαστική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη και σακχαρώδης διαβήτης. Οι βαθμοί ακολουθούν το CTCAE Έκδοση 3,0 και 4,03.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει την κατηγορία συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην συγκεντρωτική ανάλυση που λήφθηκε υπόψη για την συγκέντρωση ασφαλείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και την κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοιμώξεις ^{a,*}
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Αναιμία
Συχνές	Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία
Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία
Σπάνιες	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Όρεξη μειωμένη, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία
Συχνές	Υπερτριγλυκεριδαιμία, υποφωσφοραιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, υποκαλιαιμία, αφυδάτωση, υπασβεστιαίμια
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Δυσγευσία, κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Αγευσία
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές	Οίδημα του βλεφάρου
Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Αιμορραγία ^β , υπέρταση
Όχι συχνές	Έξαψη, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	Πνευμονίτιδα ^γ , επίσταξη, βήχας
Συχνές	Δύσπνοια
Όχι συχνές	Αιμόπτυση, πνευμονική εμβολή
Σπάνιες	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Στοματίτιδα ^δ , διάρροια, ναυτία
Συχνές	Έμετος, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος του στόματος, δυσπεψία, δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Συχνές	Ξηροδερμία, διαταραχές των ονύχων, ήπια αλωπεκία, ακμή, ερύθημα, ρήξη όνυχα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας, απολέπιση δέρματος, βλάβες του δέρματος
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές	Αρθραλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Πρωτεϊνουρία*, αύξηση της κρεατινίνης αίματος, νεφρική ανεπάρκεια*
Όχι συχνές	Αυξημένη ενούρηση κατά την διάρκεια της μέρας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές	Έμμηνος ρύση ακανόνιστη ^ε
Όχι συχνές	Αμηνόρροια ^ε
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κόπωση, εξασθένιση, οίδημα περιφερικό
Συχνές	Πυρεξία
Όχι συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Μείωση σωματικού βάρους
*	Βλέπε επίσης υποπαράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»
^α	Συμπεριλαμβάνονται όλες οι αντιδράσεις που παρουσιάζονται στην κατηγορία οργάνου συστήματος «λοιμώξεις και παρασιτώσεις» περιλαμβανομένων (συχνές) πνευμονία, ουρολοιμώξη, (όχι συχνές) βρογχίτιδα, έρπης ζωστήρας, σήψη, απόστημα και μεμονωμένες περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων [π.χ. ασπεργίλλωση, καντιντίαση, πνευμονία από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP) και ηπατίτιδα β (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)] και (σπάνιες) ιογενής μυοκαρδίτιδα.
^β	Συμπεριλαμβάνονται διάφορα περιστατικά αιμορραγίας από διαφορετικούς χώρους που δεν αναφέρονται μεμονωμένα
^γ	Συμπεριλαμβάνεται (συχνές) η πνευμονίτιδα, η διάμεση πνευμονοπάθεια, η διήθηση πνεύμονα και (σπάνιες) η κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα, η πνευμονική τοξικότητα και η κυψελίτιδα
^δ	Συμπεριλαμβάνονται (πολύ συχνές) η στοματίτιδα, (συχνές) η αφθώδης στοματίτιδα, η εξέλκωση του στόματος και της γλώσσας και (όχι συχνές) η γλωσσοδυνία και η γλωσσίτιδα
^ε	Η συχνότητα καθορίστηκε με βάση τον αριθμό των γυναικών στα συγκεντρωτικά δεδομένα, ηλικίας από 10 μέχρι 55 ετών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, το everolimus έχει συνδεθεί με σοβαρές περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Η επανενεργοποίηση των λοιμώξεων είναι ένα προβλεπόμενο γεγονός κατά τις περιόδους ανοσοκαταστολής.

Σε αυθόρμητες αναφορές κατά τις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το everolimus έχει συνδεθεί με περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) και πρωτεϊνουρίας. Συνιστάται ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε αυθόρμητες αναφορές κατά τις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το everolimus έχει συνδεθεί με περιστατικά αμηνόρροιας (δευτεροπαθούς αμηνόρροιας ή άλλων ανωμαλιών εμμήνου ρύσης).

Σε κλινικές μελέτες και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, το everolimus έχει συνδεθεί με περιστατικά πνευμονίας από pneumocystis jirovecii (carinii) (PJP, PCP), ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία έχει αναφερθεί αγγειοσπαστικό με και χωρίς ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ACE (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας, 37% των ασθενών που έκαναν θεραπεία με Afinitor ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Ο αριθμός των ασθενών με ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (20% έναντι 13%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν η πνευμονίτιδα (περιλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας), η στοματίτιδα, η κόπωση και η δύσπνοια.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η αναφερόμενη εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο είναι πολύ περιορισμένη. Μεμονωμένες δόσεις μέχρι 70 mg έχουν χορηγηθεί με αποδεκτή οξεία ανοχή. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλαστικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE10

Μηχανισμός δράσης

Το everolimus είναι εκλεκτικός αναστολέας της mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά). Η mTOR είναι μια βασική κινάση σερίνης-θρεονίνης, η δράση της οποίας είναι γνωστό πως επαναρυθμίζεται στην πλειονότητα των ανθρώπινων καρκίνων. Το everolimus δεσμεύεται με την ενδοκυτταρική πρωτεΐνη FKBP-12, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο το οποίο αναστέλει την δράση του mTOR συμπλόκου-1 (mTORC1). Η αναστολή της μεταγωγής σημάτων mTORC1 παρεμβαίνει με τη μετάφραση και τη σύνθεση των πρωτεϊνών μειώνοντας τη δράση της ριβοσωμικής πρωτεΐνης κινάσης S6 (S6K1) και του ευκαριωτικού παράγοντα επιμήκυνσης 4E-προσδένουσας πρωτεΐνης (4EBP-1) οι οποίοι ρυθμίζουν τις πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την αγγειογένεση τη γλυκόλυση. Η S6K1 θεωρείται ότι φωσφορυλιώνει τη λειτουργία ενεργοποίησης του τομέα 1 του υποδοχέα οιστρογόνων, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την, ανεξάρτητη από το συνδεδεμένο μόριο, ενεργοποίηση του υποδοχέα. Το everolimus μειώνει τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), ο οποίος ενισχύει τις διαδικασίες αγγειογένεσης νεοπλασιών. Το everolimus είναι ισχυρός αναστολέας της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού νεοπλασματικών κυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων, ινοβλαστών και σχετιζόμενων με αιμοφόρα αγγεία λείων μυϊκών κυττάρων και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη γλυκόλυση σε συμπαγείς όγκους *in vitro* και *in vivo*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένος καρκίνος του μαστού

BOLERO-2 (μελέτη CRAD001Y2301), μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, φάσης III μελέτη του Afinitor + εξεμεστάνη έναντι εικονικού φαρμάκου + εξεμεστάνη, πραγματοποιήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό σε HER2/neu με υποτροπή ή εξέλιξη μετά από θεραπεία με λετροζόλη ή αναστροζόλη. Η τυχαίοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονική θεραπεία και την παρουσία σπλαχνικής μετάστασης. Η ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονική θεραπεία ορίστηκε είτε ως (1) τεκμηριωμένο κλινικό όφελος (πλήρη ανταπόκριση [CR], μερική ανταπόκριση [PR], σταθερής νόσος ≥ 24 εβδομάδες) από τουλάχιστον μία προηγούμενη ορμονική θεραπεία στα πλαίσια προχωρημένης νόσου ή (2) τουλάχιστον 24 μήνες επικουρικής ορμονικής θεραπείας πριν από την υποτροπή.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) που αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης στους Συμπαγείς Όγκους), με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή (τοπική ακτινολογική αξιολόγηση). Οι υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική επανεξέταση.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, το ποσοστό κλινικού οφέλους, την ασφάλεια, την αλλαγή στην ποιότητα ζωής (QoL) και το χρόνο έως την επιδείνωση της ECOG PS (λειτουργική κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group).

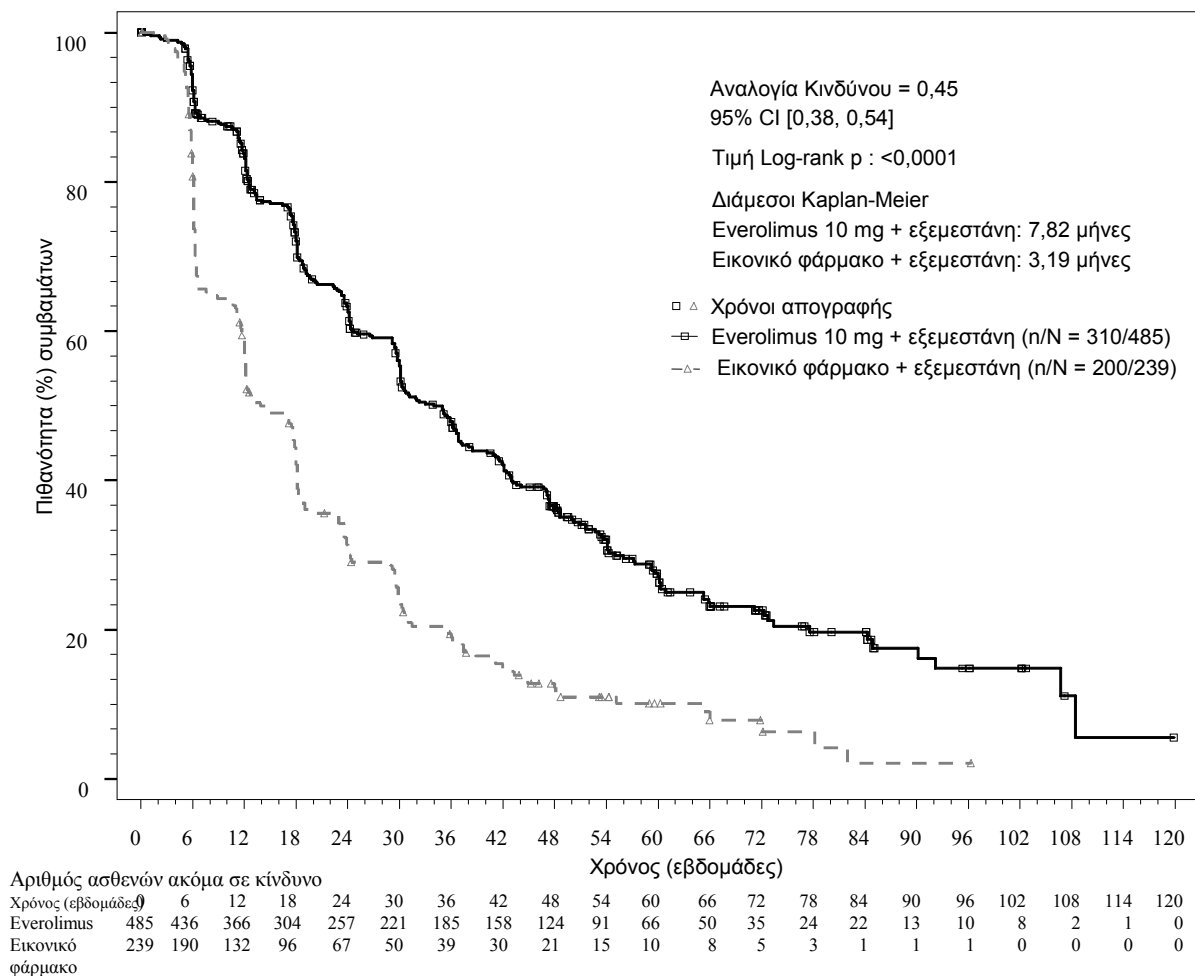
Συνολικά 724 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στο συνδυασμό everolimus (10 mg ημερησίως) + εξεμεστάνη (25 mg ημερησίως) (n=485) ή στο σκέλος θεραπείας με εικονικό φάρμακο+ εξεμεστάνη (25 mg ημερησίως) (n=239). Κατά την τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS), η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με everolimus ήταν 24 εβδομάδες (εύρος 1,0-199,1 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με εξεμεστάνη ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα everolimus + εξεμεστάνης όπου ήταν 29,5 εβδομάδες (1,0-199,1) σε σχέση με 14,1 εβδομάδες (1,0-156,0) στην ομάδα με εικονικό φάρμακο +εξεμεστάνη.

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ελήφθησαν από την τελική ανάλυση της PFS (βλ. Πίνακα 4 και Σχήμα 1). Οι ασθενείς στο σκέλος υπό εικονικό φάρμακο + εξεμεστάνη δεν μετέβησαν σε θεραπεία με everolimus κατά τη στιγμή της εξέλιξης.

Πίνακας 4 Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της BOLERO-2

Ανάλυση	Afinitor ^a n=485	Εικονικό φάρμακο ^a n=239	Αναλογία κινδύνου	τιμή p
Διάμεση επιβίωση χωρίς επιδείνωση της νόσου (μήνες) (95% CI)				
Ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή	7,8 (6,9 έως 8,5)	3,2 (2,8 έως 4,1)	0,45 (0,38 έως 0,54)	<0,0001
Ακτινολογικός έλεγχος από ανεξάρτητο κριτή	11,0 (9,7 έως 15,0)	4,1 (2,9 έως 5,6)	0,38 (0,31 έως 0,48)	<0,0001
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)				
Διάμεση συνολική επιβίωση	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (%) (95% CI)				
Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ^β	12,6% (9,8 έως 15,9)	1,7% (0,5 έως 4,2)	μ/δ ^δ	<0,0001 ^ε
Ποσοστό κλινικών οφελών ^γ	51,3% (46,8 έως 55,9)	26,4% (20,9 έως 32,4)	μ/δ ^d	<0,0001 ^ε
^a Συν εξεμεστάνη ^β Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης = ποσοστό ασθενών με πλήρη ή μερική ανταπόκριση ^γ Ποσοστό κλινικού οφέλους = ποσοστό ασθενών με πλήρη ή μερική ανταπόκριση ή με σταθερή νόσο ≥24 εβδομάδες ^δ Δεν εφαρμόζεται ^ε Η τιμή p λαμβάνεται από τον ακριβή έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel με τη χρήση μίας στρωματοποιημένης εκδοχής του μεταθετικού ελέγχου Cochran-Armitage.				

Σχήμα 1 BOLERO-2 Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή)



Το εκτιμώμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα στην PFS υποστηρίχθηκε από μία προγραμματισμένη ανάλυση της PFS σε υποομάδες με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή. Σε όλες τις υποομάδες που αναλύθηκαν (ηλικία, ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονική θεραπεία, αριθμός των οργάνων που συμμετέχουν, κατάσταση των οστικών εστιών στην έναρξη και την παρουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων, όλες οι μείζονες δημογραφικές και προγνωστικές υποομάδες) παρατηρήθηκε θετική επίδραση της θεραπείας με everolimus + εξεμεστάνη με την εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου + εξεμεστάνη να κυμαίνεται από 0,25 έως 0,60.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις βαθμολογίες του χρόνου έως την επιδείνωση ($\geq 5\%$) με βάση το γενικό και λειτουργικό πεδίο του QLQ-C30 στα δύο σκέλη.

Προχωρημένοι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (pNET)

Η RADIANT-3 (μελέτη CRAD001C2324), μια φασής III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Afinitor και βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι εικονικού φαρμάκου και BSC σε ασθενείς με προχωρημένο pNET, παρουσίασε ένα στατιστικά σημαντικό κλινικό όφελος του Afinitor σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μια παράταση κατά 2,4 φορές της διάρκειας επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) (11,04 μήνες έναντι 4,6 μήνες), (HR 0,35, 95% CI: 0,27, 0,45, $p < 0,0001$) (βλέπε Πίνακα 5 και Σχήμα 2).

Η RADIANT-3 περιλάμβανε ασθενείς με πολύ ή μετρίως διαφοροποιημένο προχωρημένο pNET των οποίων η ασθένεια είχε εξελιχθεί μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Η θεραπεία με ανάλογο σωματοστατίνης επιτρεπόταν ως μέρος της BSC.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS αξιολογημένη με χρήση RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους). Μετά από τεκμηριωμένη ακτινολογική εξέλιξη, ο ερευνητής μπορούσε να άρει την τυφλοποίηση των ασθενών. Εκείνοι που ήταν τυχαίοι σε εικονικό φάρμακο μπορούσαν τότε να λάβουν ανοικτό Afinitor.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία συμπεριλάμβαναν την ασφάλεια, το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, τη διάρκεια της ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση (OS).

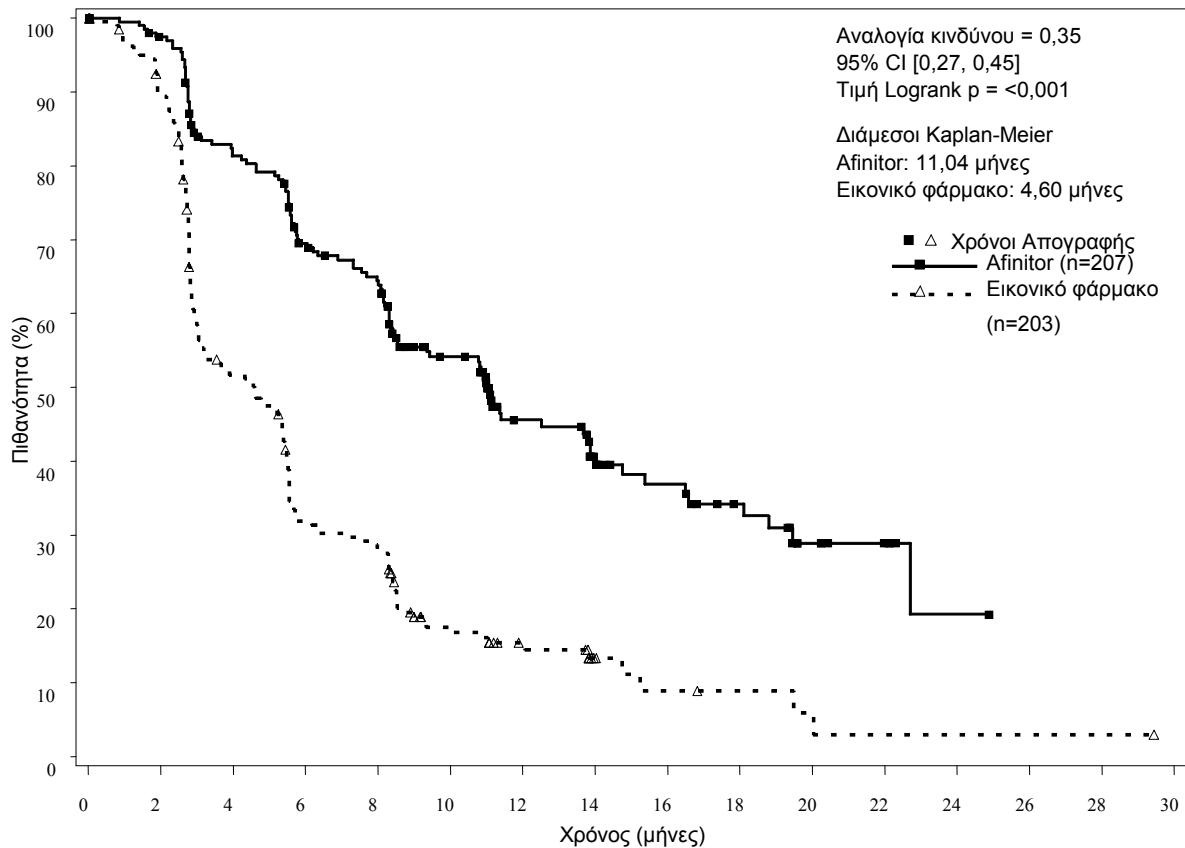
Συνολικά, 410 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λαμβάνουν είτε Afinitor 10 mg/ημερησίως (n=207) ή εικονικό φάρμακο (n=203). Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν καλά αντιστοιχισμένα (διάμεση ηλικία 58 έτη, 55% άνδρες, 78,5% Καυκάσιοι). Πενήντα-οκτώ τοις εκατό των ασθενών και στα δύο σκέλη έλαβαν προηγουμένως συστηματική θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας κατά την τυφλή μελέτη ήταν 37,8 εβδομάδες (εύρος 1,1-129,9 εβδομάδες) για τους ασθενείς που λάμβαναν everolimus και 16,1 εβδομάδες (εύρος 0,4-147,0 εβδομάδες) για αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μετά από εξέλιξη της νόσου ή μετά από την άρση της τυφλοποίησης, 172 από τους 203 ασθενείς (84,7%) που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο μεταβιβάστηκαν σε ανοικτό Afinitor. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ανοικτής επισήμανσης ήταν 47,7 εβδομάδες για όλους τους ασθενείς, 67,1 εβδομάδες για τους 53 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε everolimus και μεταβιβάστηκαν σε ανοικτό everolimus και 44,1 εβδομάδες για τους 172 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και μεταβιβάστηκαν σε ανοικτό everolimus.

Πίνακας 5 RADIANT-3 – Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα

Πληθυσμός	Afinitor n=207	Εικονικό φάρμακο n=203	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)	Τιμή P
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες) (95% CI)				
Ανεξάρτητη ακτινολογική επανεξέταση από τον ερευνητή	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Ανεξάρτητη ακτινολογική επανεξέταση από τον ερευνητή	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)				
Διάμεση συνολική επιβίωση	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Σχήμα 2 RADIANT-3 – Καμπύλες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή)



Αρ. ασθενών ακόμα σε κίνδυνο

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

Προχωρημένοι γαστρεντερικοί και πνευμονικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Η RADIANT 3 (μελέτη CRAD001C2324), μια φασης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του Afinitor και βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι εικονικού φαρμάκου και BSC σε ασθενείς με προχωρημένο, πολυ διαφοροποιημένο (Βαθμού 1 ή 2) μη λειτουργικό γαστρεντερικό και πνευμονικό νευροενδοκρινικό όγκο χωρίς ιστορικό ή ενεργά συμπτώματα που σχετίζονται με καρκινοειδές σύνδρομο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) που αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης στους Συμπαγείς Όγκους), με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή (τοπική ακτινολογική αξιολόγηση). Οι υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική επανεξέταση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, το ποσοστό κλινικού οφέλους, την ασφάλεια, την αλλαγή στην ποιότητα ζωής (FACT-G) και χρόνο έως την επιδείνωση απόδοσης με βάση την κατάσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO PS).

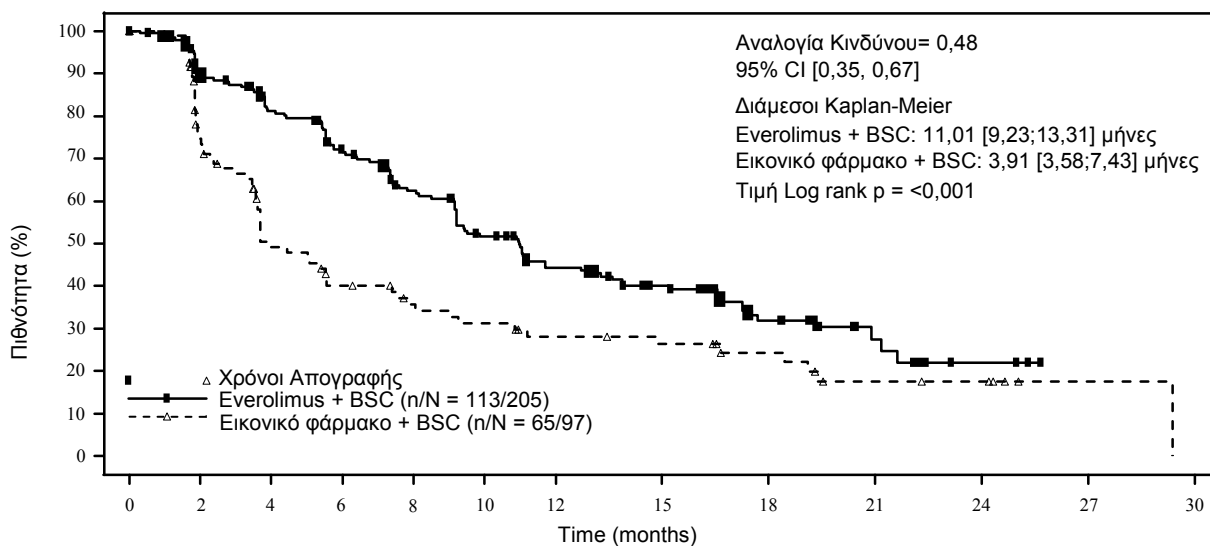
Συνολικά, 302 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν everolimus (10 mg ημερησίως) (n=205) ή εικονικό φάρμακο (n=97). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα (μέση ηλικία 63 ετών [από 22 έως 86], 76% Καυκάσιοι, ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανάλογων σωματοστατίνης [SSA]). Η μέση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας ήταν 40,4 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν Afinitor και 19,6 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου δεν είχαν μεταφερθεί σε everolimus κατά την διάρκεια της επιδείνωσης.

Η αποτελεσματικότητα για το πρωταρχικό τελικό σημείο προέκυψε από τα αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης της PFS (βλέπε Πίνακα 6 και Σχήμα 3).

Πίνακας 6 RADIANT-4 – Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη

Πληθυσμός	Afinitor n=205	Εικονικό φάρμακο n=97	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)	Τιμή P ^a
Median progression-free survival (months) (95% CI)				
Ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0.0001
Ακτινολογική αξιολόγηση ερευνητή	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	<0.0001
^a Μονόπλευρη τιμή-p από διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank				

Σχήμα 3 RADIANT-4 – Καμπύλες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (Ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση)

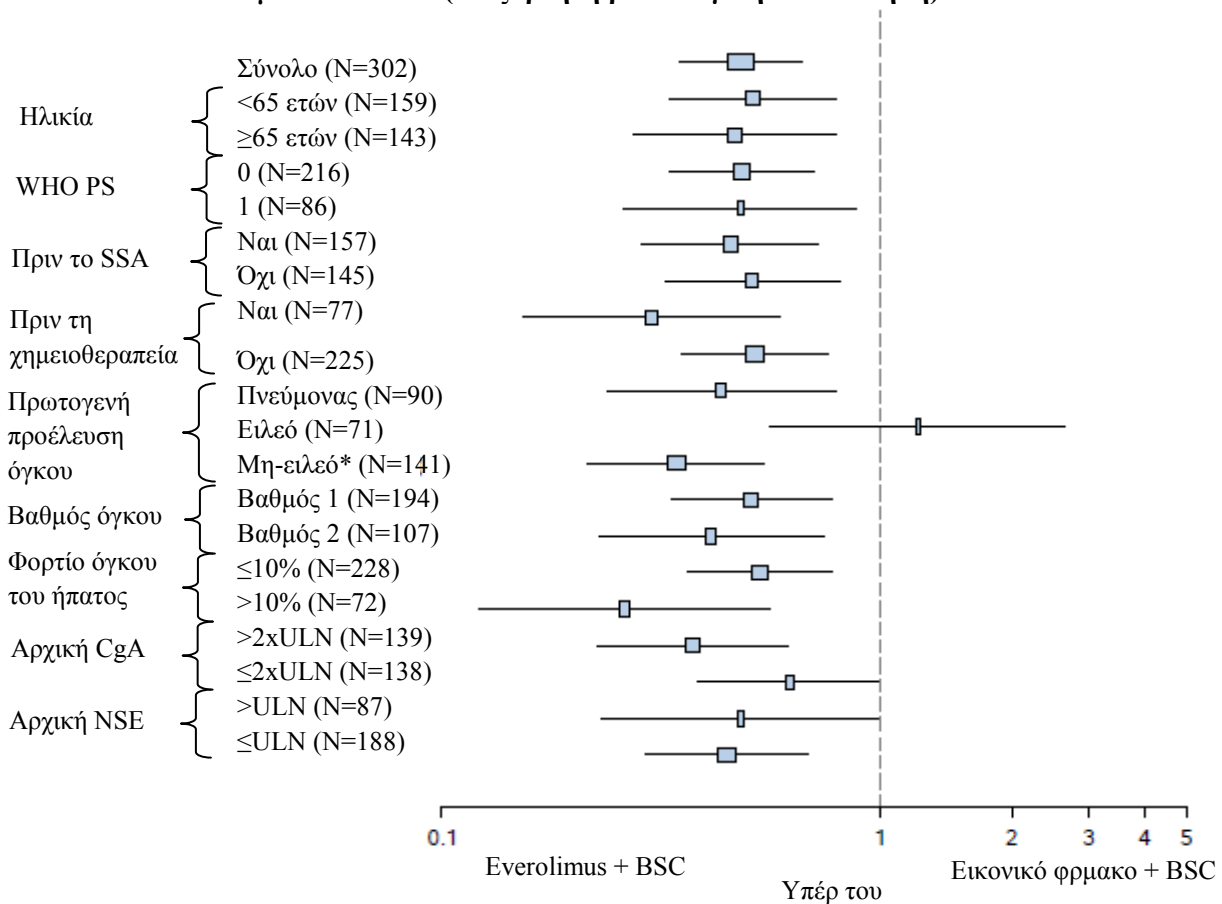


Αρ. ασθενών ακόμα σε κίνδυνο

Χρόνος (μήνες)	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
Εικονικό φάρμακο	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Σε υποστηρικτικές αναλύσεις, θετική επίδραση της θεραπείας έχει παρατηρηθεί σε όλες τις υποομάδες με εξαίρεση την υποομάδα των ασθενών με το ειλεό ως πρωταρχική θέση προέλευσης του όγκου (Ειλεό: AK=1,22 [95% CI: 0,56 έως 2,65]; Μη-ειλεό: AK=0,34 [95% CI: 0,22 έως 0,54]; Πνεύμονας: AK=0,43 [95% CI: 0,24 έως 0,79]) (Βλέπε Σχήμα 4).

Σχήμα 4 RADIANT-4 – Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη από την προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών (ανεξάρτητη ραδιολογική ανασκόπηση)



*Μη-ειλεό: στομάχι, παχιά έντερο, ορθό, σκωληκοειδής, τυφλό, δωδεκαδάκτυλος, νηστίδα, καρκίνωμα άγνωστης πρωτογενούς προέλευσης και άλλης γαστρεντερικής προέλευσης.

ULN: Μέγιστο επίπεδο του κανονικού

CgA: Χρωμογρανίνη Α

NSE: Ενολάση ειδική του νευρώνα

Αναλογία κινδύνου (95% CI) από στρωματοποιημένο μοντέλο Cox

Στη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση OS των 101 θανάτων (από τους 191 που χρειάζονται για την τελική ανάλυση) και μετά από 33 μήνες παρακολούθησης ευνοείται το σκέλος του everolimus; ωστόσο, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS (AK=0,73 [95% CI: 0,48 έως 1,11; p=0,071]).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, στο χρόνο έως την οριστική επιδείνωση WHO PS (≥1 μονάδα) και στο χρόνο για την οριστική επιδείνωση στη ποιότητα ζωής (συνολική βαθμολόγηση FACT-G ≥7 μονάδες).

Προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών

RECORD-1 (μελέτη CRAD001C2240), μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III που συνέκρινε το everolimus 10 mg/ημερησίως και το εικονικό φάρμακο, και τα δύο σε σχέση με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα, διεξήχθη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρών, η νόσος των οποίων είχε παρουσιάσει εξέλιξη κατά τη μετά τη θεραπεία με VEGFR-TKI (αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού

παράγοντα) (sunitinib, sorafenib, ή και sunitinib και sorafenib). Επίσης επιτρεπόταν παλαιότερη θεραπεία με bevacizumab και ιντερφερόνη-α. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την προγνωστική βαθμολογία του Αντικαρκινικού Κέντρου Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) (ομάδες ευνοϊκού – έναντι ενδιάμεσου- έναντι δυσοίωνου κινδύνου) και την παλαιότερη αντικαρκινική θεραπεία (1 έναντι 2 παλαιότερων VEGFR-TKI).

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη, η οποία τεκμηριωνόταν με χρήση RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) και αξιολογείτο με τυφλή, ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση, ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανόταν η ασφάλεια, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου, η συνολική επιβίωση, τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα και η ποιότητα ζωής. Μετά από τεκμηριωμένη ακτινολογική εξέλιξη, ο ερευνητής μπορούσε να άρει την τυφλοποίηση για τους ασθενείς: εκείνοι που ήταν τυχαιοποιημένοι σε εικονικό φάρμακο μπορούσαν τότε να λάβουν ανοικτό everolimus 10 mg/ημερησίως. Η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Independent Data Monitoring Committee) συνέστησε τη διακοπή αυτής της δοκιμής τη στιγμή της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης καθώς είχε εκπληρωθεί το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

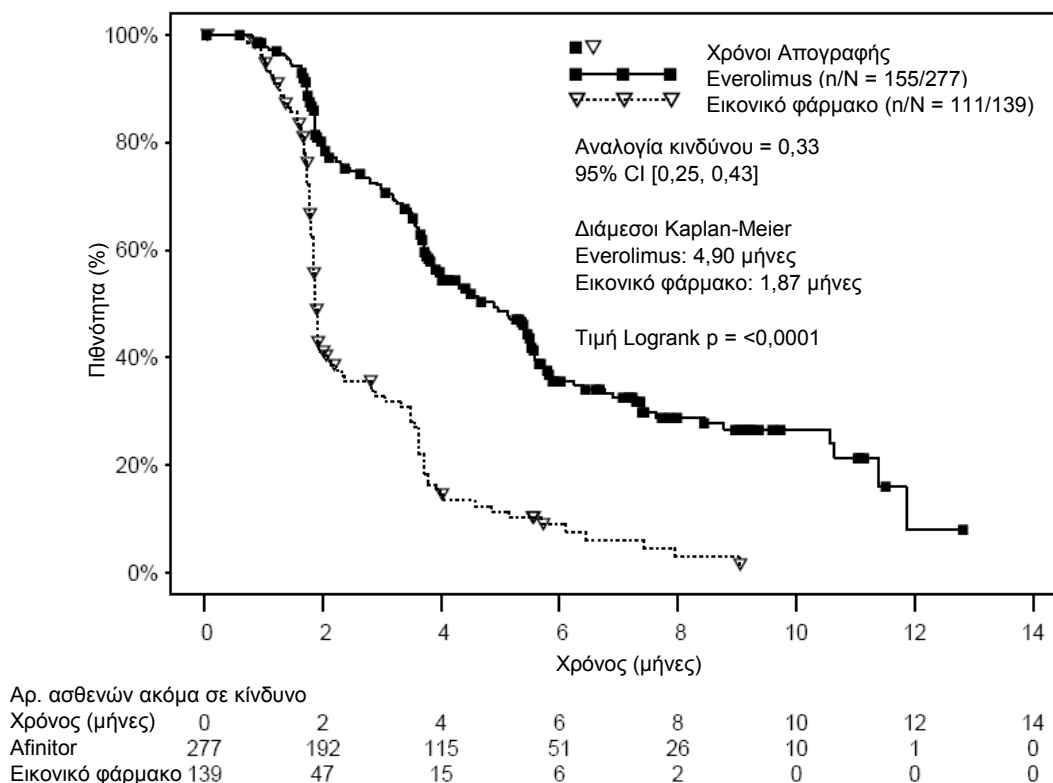
Συνολικά, 416 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν Afinitor (n=277) ή εικονικό φάρμακο (n=139). Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν καλά αντιστοιχισμένα (συγκεντρωτική διάμεση ηλικία [61 έτη, εύρος 27-85], 78% άνδρες, 88% Καυκάσιοι, αριθμός παλαιότερων θεραπειών με VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας κατά την τυφλή μελέτη ήταν 141 ημέρες (εύρος 19-451 ημέρες) για τους ασθενείς που λάμβαναν everolimus και 60 ημέρες (εύρος 21-295 ημέρες) για αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο

Το Afinitor ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη με στατιστικά σημαντική μείωση κατά 67% του κινδύνου εξέλιξης ή θανάτου (βλέπε Πίνακα 7 και Σχήμα 5).

Πίνακας 7 RECORD-1 – Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη

Πληθυσμός	n	Afinitor n=277	Εικονικό φάρμακο n=139	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)	Τιμή P
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες) (95% CI)					
Κύρια ανάλυση					
Όλοι (τυφλή ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Υποστηρικτικές αναλύσεις/αναλύσεις ευαισθησίας					
Όλοι (τοπική επανεξέταση από τον ερευνητή)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>Προγνωστική βαθμολογία MSKCC (τυφλή ανεξάρτητη κεντρική αναθεώρηση)</i>					
Ευνοϊκού κινδύνου	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Μέτριου κινδύνου	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Δυσοίωνου κινδύνου	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank					

Σχήμα 5 RECORD-1 – Καμπύλες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή)



Τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στους έξι μήνες ήταν 36% για τη θεραπεία με Afinitor σε σύγκριση με 9% για το εικονικό φάρμακο.

Επιβεβαιωμένες αντικειμενικές ανταποκρίσεις του όγκου παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς (2%) που λάμβαναν Afinitor, ενώ καμία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Επομένως, το πλεονέκτημα στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη αποτυπώνει κυρίως τον πληθυσμό με σταθεροποίηση της νόσου (αντιστοιχεί στο 67% της ομάδας θεραπείας με Afinitor).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχετιζόμενη με τη θεραπεία διαφορά στη συνολική επιβίωση (λόγος επικινδυνότητας 0,87; διάστημα εμπιστοσύνης: 0,65-1,17, $p=0,177$). Η μετάβαση σε ανοικτό Afinitor μετά από εξέλιξη της νόσου για ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο οδήγησε σε σύγχυση ως προς την ανίχνευση τυχόν σχετιζόμενης με τη θεραπεία διαφοράς στη συνολική επιβίωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Afinitor σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στους παγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, στους νευροενδοκρινικούς όγκους του θώρακα και στο καρκίνωμα νεφρών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, οι μέγιστες συγκεντρώσεις everolimus (C_{max}) επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο 1 ώρας μετά από ημερήσια χορήγηση 5 και 10 mg everolimus σε συνθήκες νηστείας ή με ελαφρύ χωρίς λιπαρά σνακ. Η C_{max} είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Το everolimus αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα της Pgp.

Επίδραση της τροφής

Σε υγιή άτομα, γεύματα με υψηλά λιπαρά μείωσαν τη συστηματική έκθεση σε everolimus 10 mg (σύμφωνα με μετρήσεις με βάση την AUC) κατά 22% και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα C_{max} κατά 54%. Τα ελαφρά σε λιπαρά γεύματα μείωσαν την AUC κατά 32% και τη C_{max} κατά 42%. Το φαγητό, ωστόσο, δεν είχε εμφανή επίδραση στο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στη φάση μετά την απορρόφηση.

Κατανομή

Ο λόγος αίμα προς πλάσμα του everolimus, ο οποίος εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος 5 έως 5.000 ng/ml, είναι 17% έως 73%. Περίπου το 20% της συγκέντρωσης everolimus στο συνολικό αίμα περιορίστηκε στο πλάσμα σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν everolimus 10 mg/μέρα. Η σύνδεση με την πρωτεΐνη στο πλάσμα είναι περίπου 74% σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, ο V_d ήταν 191 l για το εμφανές κεντρικό συστατικό και 157 l για το εμφανές περιφερικό συστατικό.

Βιομετασχηματισμός

Το everolimus είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της Pgp. Μετά από χορήγηση από το στόμα, το everolimus είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο αίμα. Έξι κύριοι μεταβολίτες του everolimus έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο αίμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τρεις μονοδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, δύο παράγωγα ανοιγμένου υδρολυτικού δακτυλίου και ένα φωσφατιδυλχολινικό σύζευγμα του everolimus. Αυτοί οι μεταβολίτες αναγνωρίστηκαν και σε ζωικά είδη που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας και παρουσίασαν 100 φορές λιγότερη δράση από το ίδιο το everolimus. Επομένως, το everolimus θεωρείται ότι συμβάλλει στην πλειονότητα της συνολικής φαρμακολογικής δράσης.

Αποβολή

Η μέση από του στόματος κάθαρση (CL/F) του everolimus μετά από ημερήσια δόση 10 mg σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους ήταν 24,5 l/h. Η μέση ημιζωή αποβολής του everolimus είναι περίπου 30 ώρες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες απέκκρισης σε καρκινοπαθείς, ωστόσο, διατίθενται στοιχεία από τις μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένου everolimus σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη, το 80% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα, ενώ το 5% αποβλήθηκε στα ούρα. Η μητρική ουσία δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα ή τα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση

Μετά από τη χορήγηση everolimus σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, η AUC_{0-t} σε σταθερή κατάσταση ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος ημερήσιας δόσης από 5 έως 10 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχανόταν μέσα σε δύο εβδομάδες. Η C_{max} είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Ο t_{max} παρουσιάζεται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην AUC_{0-t} και την κατώτατη συγκέντρωση πριν από τη δόση σε σταθερή κατάσταση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η φαρμακοκινητική του everolimus αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες από του στόματος χορήγησης δισκίων Afinitor σε 8 και 34 άτομα με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Κατά την πρώτη μελέτη, η μέση AUC του everolimus σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) ήταν η διπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε σε 8 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Κατά τη δεύτερη μελέτη, στα 34 άτομα με διαφορετική διαταραγμένη ηπατική λειτουργία σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, υπήρξε άυξηση κατά 1,6, 3,3 και 3,6 στην έκθεση (AUC_{0-inf}) για τα άτομα

με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Εξομειώσεις φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων υποστηρίζουν την δοσολογική σύσταση σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία με βάση την κατάσταση Child-Pugh.

Με βάση τα αποτελέσματα των δύο μελετών, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 170 ασθενών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της κάθαρσης κρεατινίνης (25-178 ml/min) στη CL/F του everolimus. Η νεφρική δυσλειτουργία μετά από μεταμόσχευση (εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 11-107 ml/min) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του everolimus σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε μια αξιολόγηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε καρκινοπαθείς, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της ηλικίας (27-85 έτη) στην από του στόματος κάθαρση του everolimus.

Εθνικότητα

Η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι παρόμοια σε ιάπωνες και καυκάσιους καρκινοπαθείς με παρόμοιες ηπατικές λειτουργίες. Με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η CL/F είναι κατά μέσο όρο 20% υψηλότερη σε μαύρους ασθενείς με μεταμόσχευση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας του everolimus αξιολογήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, μικρούς χοίρους, πιθήκους και κουνέλια. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το ανδρικό και το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (εκφυλισμός των ορχικών σωληναρίων, μειωμένη περιεκτικότητα σε σπέρμα στις επιδιδυμίδες και ατροφία της μήτρας) σε αρκετά είδη, οι πνεύμονες (αυξημένα κυψελιδικά μακροφάγα) στους ποντικούς και αρουραίους, το πάγκρεας (αποκοκκίωση και κενοτοπιώδης κατάσταση των εξωκρινικών κυττάρων στους πιθήκους και τα χοιρίδια, αντίστοιχα, και εκφύλιση των νησίδιων κυττάρων στους πιθήκους), και τα μάτια (θολερότητες στην πρόσθια γραμμή ραφής του φακού) στους ποντικούς μόνο. Μικρές μεταβολές των νεφρών διαπιστώθηκαν στον αρουραίο (παρόξυνση της σχετιζόμενης με την ηλικία λιποφουσκίνης στο σωληναριακό επιθήλιο, αυξήσεις υδρονέφρωσης) και στον ποντικό (παρόξυνση γενικών βλαβών). Δεν υπήρξε κάποια ένδειξη νεφρικής τοξικότητας στους πιθήκους ή τους μικρούς χοίρους.

Το everolimus φάνηκε ότι επιδεινώνει αυτόματα τις προϋπάρχουσες νόσους (χρόνια μυοκαρδίτιδα στους αρουραίους, λοίμωξη από ιό coxsackie του πλάσματος και της καρδιάς σε πιθήκους, παρασίτωση από coccidia του γαστρεντερικού σωλήνα στους μικρούς χοίρους, δερματικές βλάβες στους ποντικούς και τους πιθήκους). Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν γενικά σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης μέσα στο εύρος της θεραπευτικής έκθεσης ή ανώτερα, με εξαίρεση τα ευρήματα στους αρουραίους, τα οποία παρουσιάστηκαν κάτω από τη θεραπευτική έκθεση λόγω υψηλής ιστικής κατανομής.

Σε μία μελέτη ανδρικής γονιμότητας στους αρουραίους, η μορφολογία των όρχεων επηρεάστηκε από τα 0,5 mg/kg και άνω και η κινητικότητα του σπέρματος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα μειώθηκαν στα 5 mg/kg και προκάλεσαν μείωση στην ανδρική γονιμότητα. Υπήρχαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα η γυναικεία γονιμότητα δεν επηρεάστηκε. Ωστόσο, σε θηλυκούς αρουραίους οι από του στόματος δόσεις everolimus $\geq 0,1$ mg/kg (περίπου 4% της AUC_{0-24h} σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 10 mg ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα τις αυξήσεις στην απώλεια κατά το στάδιο της προεμφύτευσης.

Το everolimus διαπέρασε τον πλακούντα κι ήταν τοξικό για το έμβρυο. Στους αρουραίους, το everolimus προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα σε συστηματική έκθεση κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο. Αυτό εκδηλώθηκε ως θνησιμότητα και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος. Η επίπτωση σκελετικών αποκλίσεων και δυσπλασιών (π.χ. στερνική σχισμή) αυξήθηκε στα 0,3 και 0,9 mg/kg. Στα κουνέλια, η εμβρυοτοξικότητα ήταν εμφανής στην αύξηση των όψιμων απορροφήσεων.

Μελέτες γονιδιοτοξικότητας που καλύπτουν τα σχετικά καταληκτικά σημεία γονιδιοτοξικότητας δεν παρουσίασαν ενδείξεις κλαστογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης. Η χορήγηση everolimus για έως και 2 χρόνια δεν έδειξε κάποια ογκογόνο δράση στους ποντικούς και τους αρουραίους ως και στις υψηλότερες δόσεις που αντιστοιχούν σε 3,9 και 0,2 φορές την εκτιμώμενη κλινική έκθεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321)
Στεατικό μαγνήσιο
Μονοϋδρική λακτόζη
Υπρομελλόζη
Κροσποβιδόνη τύπου A
Λακτόζη άνυδρος

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από Αλουμίνιο/πολυαμίδη/αλουμίνιο/PVC που περιέχει 10 δισκία.

Afinitor 2,5 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία

Afinitor 5 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10, 30 ή 90 δισκία

Afinitor 10 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10, 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Afinitor 2,5 mg δισκία

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

Afinitor 5 mg δισκία

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

Afinitor 10 mg δισκία

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Αύγουστος 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 03 Αύγουστος 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μια τυχαιοποιημένη μελέτη τριων σκελών που να διερευνά το συνδυασμό του εβερόλιμους με τη εξεμεσάνη έναντι εβερόλιμους μόνο έναντι καπεσιταμπίνη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού θετικό στους υποδοχείς οιστρογόνων μετά από υποτροπή ή εξέλιξη που λαμβάνουν λετροζόλη ή αναστροζόλη βασισμένη σε ένα εγκεκριμένο πρωτόκολο από τη CHMP.	Τελική CSR: 3Q 2017

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 2,5 mg δισκία
Everolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg everolimus.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Afinitor 2,5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 2,5 mg δισκία
Everolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 5 mg δισκία
Everolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg everolimus.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 δισκία
30 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Afinitor 5 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 5 mg δισκία
Everolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 10 mg δισκία
Everolimus

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg everolimus.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 δισκία
30 δισκία
90 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Afinitor 10 mg

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Afinitor 10 mg δισκία
Everolimus

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Afinitor 2,5 mg δισκία
Afinitor 5 mg δισκία
Afinitor 10 mg δισκία
Everolimus

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Afinitor και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Afinitor
3. Πώς να πάρετε το Afinitor
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Afinitor
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Afinitor και ποιά είναι η χρήση του

Το Afinitor είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία everolimus. Το everolimus μειώνει την παροχή του αίματος στον όγκο και επιβραδύνει την ανάπτυξη και την εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων.

Το Afinitor χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με:

- προχωρημένου καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις οποίες άλλες θεραπείες (οι ονομαζόμενοι «μη-στεροειδείς αναστολείς της αρωματάσης») δεν ελέγχουν πλέον την νόσο. Χορηγείται σε συνδυασμό με ένα είδος φαρμάκου που ονομάζεται εξεμεστάνη, ένας μη στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης, ο οποίος χρησιμοποιείται για ορμονική αντικαρκινική θεραπεία.
- προχωρημένων όγκων που ονομάζονται νευροενδοκρινικοί όγκοι που προέρχονται από το στομάχι, έντερα, πνεύμονα ή πάγκρεας. Χορηγείται εάν οι όγκοι είναι εκτός λειτουργίας και δεν υπερπαράγουν ειδικές ορμόνες ή άλλες σχετικές φυσικές ουσίες.
- προχωρημένου νεφρικού καρκίνου (προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών), σε περιπτώσεις που άλλες θεραπείες (οι αποκαλούμενες VEGF-στοχευόμενες θεραπείες) δεν έχουν συντελέσει στη διακοπή της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Afinitor

Το Afinitor θα χορηγηθεί μόνο για εσάς από γιατρό με εμπειρία στην αντικαρκινική θεραπεία. Ακολουθείστε όλες τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Εάν έχετε απορίες σχετικά με το Afinitor ή τον λόγο για τον οποίο σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Μην πάρετε το Afinitor

- σε περίπτωση αλλεργίας στο everolimus, σε σχετικές ουσίες, όπως το sirolimus ή το temsirolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Afinitor:

- εάν έχετε τυχόν προβλήματα με το ήπαρ σας ή εάν είχατε ποτέ κάποια νόσο που μπορεί να επηρέασε το ήπαρ σας. Εάν αυτή είναι η περίπτωση, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να χορηγήσει διαφορετική δόση του Afinitor.
- εάν έχετε διαβήτη (υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας). Το Afinitor μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και να παροξύνει το σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ανάγκη για ινσουλίνη και/ή από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποια επιπλέον δίψα ή αύξηση της συχνότητας ούρησης.
- εάν χρειάζεται να λάβετε κάποιο εμβόλιο ενώ παίρνετε Afinitor.
- εάν έχετε υψηλή χοληστερόλη. Το Afinitor μπορεί να αυξήσει τη χοληστερόλη και/ή άλλα λιπίδια του αίματος.
- εάν είχατε πρόσφατα μια μεγάλη εγχείρηση, ή όταν ακόμη έχετε μια μη επουλωμένη πληγή μετά από εγχείρηση. Το Afinitor μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο προβλημάτων επούλωσης πληγών.
- εάν έχετε κάποια λοίμωξη. Μπορεί να είναι αναγκαίο να θεραπευθεί η λοίμωξη πριν αρχίσετε τη χρήση του Afinitor.
- εάν είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β, γιατί αυτή μπορεί να επανενεργοποιηθεί κατά τη θεραπεία με το Afinitor (βλέπε παράγραφο 4 «Πιθανές Ανεπιθύμητες Ενέργειες»).

Το Afinitor μπορεί επίσης να:

- εξασθενήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Για αυτό, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο να παρουσιάσετε κάποια λοίμωξη ενώ παίρνετε Afinitor.
- επηρεάσει τη λειτουργία των νεφρών σας. Για αυτό, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία ενώ παίρνετε Afinitor.
- προκαλέσει δύσπνοια, βήχα και πυρετό.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Θα υποβάλλεστε σε τακτικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μέσω αυτών των εξετάσεων, ελέγχεται η ποσότητα των αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια) στον οργανισμό σας προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το Afinitor έχει κάποια ανεπιθύμητη επίδραση σε αυτά τα κύτταρα. Εξετάσεις αίματος θα διεξαχθούν ακόμη για να ελεγχθεί η νεφρική σας λειτουργία (επίπεδο κρεατινίνης) και η ηπατική σας λειτουργία (επίπεδο τρανσαμινασών) και τα επίπεδα σακχάρου και χοληστερόλης στο αίμα σας. Αυτό γίνεται διότι και αυτά μπορούν να επηρεαστούν από το Afinitor.

Παιδιά και έφηβοι

Το Afinitor δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους (ηλικίας κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Afinitor

Το Afinitor μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα συγχρόνως με το Afinitor, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση του Afinitor ή των άλλων φαρμάκων.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο παρουσίας ανεπιθύμητων ενεργειών με το Afinitor:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη, αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων.
- ριτοναβίρη και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.
- βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιολογικών καταστάσεων ή της υπέρτασης.
- δρονεδarόνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού.
- κυκλοσπορίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να αποτραπεί η απόρριψη μοσχευμάτων οργάνων από τον οργανισμό.
- ιματινίμη, που χρησιμοποιείται για την αναστολή της αύξησης των ανώμαλων κυττάρων.
- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) (όπως η ραμπριλίλη) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης ή άλλων καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Τα ακόλουθα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Afinitor:

- ριφαμπικίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB).
- εφαιβιρένζη ή νεβιραπίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης/AIDS.
- υπερίκον το διάτρητον (*Hypericum perforatum* ή *St. John's wort*), ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και άλλων καταστάσεων.
- δεξαμεθαζόνη, ένα κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ευρέος φάσματος καταστάσεων συμπεριλαμβανομένων φλεγμονωδών ή ανοσολογικών προβλημάτων.
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη και λοιπά αντιεπιληπτικά που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών.

Πρέπει να αποφεύγετε αυτά τα φάρμακα για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία σας με Afinitor. Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ο γιατρός σας μπορεί να σας αλλάξει σε διαφορετικό φάρμακο, ή να σας αλλάξει τη δόση του Afinitor.

Το Afinitor με τροφή και ποτό

Θα πρέπει να παίρνετε το Afinitor την ίδια ώρα κάθε μέρα, με συνέπεια είτε με ή χωρίς τροφή. Αποφεύγετε το γκρέιπφρουτ και το χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε Afinitor.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Το Afinitor μπορεί να βλάψει ένα αγέννητο παιδί και δεν συνιστάται κατά την κύηση. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.

Γυναίκες που μπορούν ενδεχομένως να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν ισχυρά αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη θεραπεία. Εάν, παρόλα αυτά τα μέτρα, νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μείνει έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας **πριν** πάρετε κι άλλο Afinitor.

Θηλασμός

Το Afinitor μπορεί να βλάψει ένα παιδί που θηλάζει. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Γυναικεία γονιμότητα

Σε ορισμένες γυναίκες ασθενείς οι οποίες λάμβαναν Afinitor παρατηρήθηκε απουσία έμμηνων ρήσεων (αμηνόρροια).

Το Afinitor μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θέλετε να κάνετε ένα παιδί.

Ανδρική γονιμότητα

Το Afinitor μπορεί να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θέλετε να κάνετε ένα παιδί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν νιώθετε ασυνήθιστα κουρασμένος (η κόπωση είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια), προσέξτε ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανών.

Το Afinitor περιέχει λακτόζη

Το Afinitor περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πως να πάρετε το Afinitor

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg, λαμβανόμενα άπαξ ημερησίως. Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία Afinitor να πάρετε.

Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να σας ξεκινήσει με χαμηλότερη δόση Afinitor (2,5, 5 ή 7,5 mg ημερησίως).

Εάν παρουσιάστε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε Afinitor (βλέπε παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει την αγωγή σας, είτε για σύντομο χρονικό διάστημα, είτε οριστικά.

Να παίρνετε το Afinitor μία φορά ημερησίως, καθημερινά, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, σταθερά με ή χωρίς τροφή.

Καταπίνετε το(α) δισκίο(α) Afinitor ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό. Μην μασάτε ή θρυμματίζετε τα δισκία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Afinitor από την κανονική

- Εάν λάβετε πολύ μεγάλη ποσότητα του Afinitor, ή εάν κάποιος άλλος πάρει τα δισκία σας κατά λάθος, επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Μπορεί να απαιτηθεί επίγουσα θεραπεία.
- Πάρτε τη συσκευασία αυτή και το φύλλο οδηγιών, ώστε να γνωρίζει ο γιατρός τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Afinitor

Εάν παραλείψετε να πάρετε μια δόση, πάρτε την επόμενη δόση όπως έχει προγραμματιστεί. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Afinitor

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Afinitor εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να λάμβάνετε Afinitor και ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, την γλώσσα ή το φάρυγγα
- έντονη φαγούρα στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του Afinitor περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Αυξημένη θερμοκρασία, ρίγη (σημεία λοίμωξης)
- Πυρετός, βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, σφύριγμα στην αναπνοή (σημεία φλεγμονής των πνευμόνων, γνωστή επίσης σαν πνευμονίτιδα)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- Υπερβολική δίψα, αυξημένη αποβολή ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κόπωση (σημεία διαβήτη)
- Αιμορραγία, για παράδειγμα στα τοιχώματα του εντέρου
- Σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων (σημείο νεφρικής ανεπάρκειας)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

- Πυρετός, δερματικό εξάνθημα, πόνος στις αρθρώσεις και φλεγμονή, καθώς και κόπωση, απώλεια όρεξης ναυτία, ίκτερος (κιτρίνισμα της επιδερμίδας), πόνος στον άνω δεξιά κοιλιακό χώρο, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, σκουρόχρωμα ούρα (πιθανό να είναι σημεία επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β)
- Λαχάνιασμα, αναπνευστική δυσχέρεια όταν ξαπλώνετε, διόγκωση στα κάτω άκρα ή τις κνήμες (σημεία καρδιακής ανεπάρκειας)
- Οίδημα και/ή πόνος σε ένα εκ των ποδιών σας, συνήθως στην γαστροκνημία, ερυθρότητα ή θερμό δέρμα στην περιοχή που επηρεάζεται (σημείο αποκλεισμού αιμοφόρου αγγείου (φλέβας) στα πόδια, που προκλήθηκε από θρόμβο)
- Ξαφνική εμφάνιση λαχανιάσματος, θωρακικό άλγος ή αιμόπτυση (πιθανά σημεία πνευμονικής εμβολής, η οποία συμβαίνει όταν μια ή περισσότερες αρτηρίες στους πνεύμονες έχουν υποστεί απόφραξη)
- Σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων, οίδημα στα πόδια, αίσθημα σύγχυσης, πόνος στην πλάτη (σημεία ξαφνικής νεφρικής ανεπάρκειας)
- Εξάνθημα, φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή και την κατάποση, ζάλη (σημεία αλλεργικής αντίδρασης γνωστή ως υπερευαισθησία)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1,000 ασθενείς)

- Δύσπνοια ή γρήγορη αναπνοή (σημεία συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας)

Εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να έχει πολύ σοβαρές συνέπειες για την υγεία σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του Afinitor είναι:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)
- Απώλεια όρεξης
- Αλλοιωμένη γεύση (δυσγευσία)
- Κεφαλαλγία
- Αιμορραγία της μύτης (επίσταξη)
- Βήχας
- Στοματικά έλκη
- Διαταραχές του στομάχου περιλαμβανομένων της τάσης για έμετο (ναυτία) ή της διάρροιας
- Δερματικό εξάνθημα
- Φαγούρα (κνησμός)
- Αίσθηση αδυναμίας ή κόπωσης
- Κόπωση, δύσπνοια, ζάλη, χλωμό δέρμα, σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Πρήξιμο στα χέρια, τις παλάμες, τα πόδια, τους αστραγάλους ή άλλα σημεία του σώματος σας (σημεία οιδήματος)
- Απώλεια βάρους
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (υπερλιπιδαιμία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- Ξαφνική αιμορραγία ή μώλωπες (σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, γνωστή ως θρομβοπενία)
- Λαχάνιασμα (δύσπνοια)
- Δίψα, μειωμένη αποβολή ούρων, σκουρόχρωμα ούρα, ξηρο και ερυθρό δέρμα, ευερεθιστότητα (σημεία αφυδάτωσης)
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Κεφαλαλγία, ζάλη, σημεία υψηλής πίεσης (σημεία υψηλής αρτηριακής πίεσης, γνωστής εώς υπέρταση)
- Πυρετός, πονόλαιμος, στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (σημεία χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων, λευκοπενίας, λεμφοπενίας, ουδετεροπενίας)
- Πυρετός
- Φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος, του στομάχου και του εντέρου
- Ξηροστομία
- Καούρα (δυσπεψία)
- Έμετος
- Δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία)
- Κοιλιακό άλγος
- Ακμή
- Εξάνθημα και πόνος στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες (σύνδρομο χειρός-ποδός)
- Κοκκίνισμα της επιδερμίδας (ερύθημα)
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Στοματικό άλγος
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως ακανόνιστη έμμηνος ρύση
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων (λίπους) στο αίμα (υπερλιπιδαιμία, αυξημένα τριγλυκερίδια)
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)

- Χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφαταιμία)
- Χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεστιαϊμία)
- Ξηροδερμία, απωλέπιση της επιδερμίδας, δερματικές βλάβες
- Ανωμαλίες νυχιών, σπάσιμο νυχιών
- Ήπια απώλεια μαλλιών
- Μη φυσιολογικές αιματολογικές δοκιμές ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη αλανινική και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)
- Μη φυσιολογικές αιματολογικές δοκιμές νεφρικής λειτουργίας (αυξημένη κρεατινίνη)
- Έκκριμα από το μάτι με φαγούρα, ερυθρότητα και διόγκωση
- Πρωτεΐνη στα ούρα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

- Αδυναμία, ξαφνική αιμορραγία ή μώλωπες και συχνές λοιμώξεις με συμπτώματα όπως πυρετό, ρίγη, πονόλαιμο και στοματικά έλκη (σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων, γνωστή επίσης έως πανκυτταροπενία)
- Απώλεια αίσθησης της γεύσης (αγευσία)
- Βήχας με αίμα (αιμόπτυση)
- Διαταραχές της εμμήνου ρύσης όπως απουσία εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια)
- Αποβολή ούρων συχνότερα κατά την διάρκεια της ημέρας
- Θωρακικό άλγος
- Προβλήματα στην επούλωση πληγών
- Εξάψεις
- Ροζ μάτια ή κόκκινα μάτια (επιπεφυκίτιδα)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1,000 ασθενείς)

- Κόπωση, λαχάνιασμα, ωχρή επιδερμίδα (σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων, πιθανώς λόγω ενός τύπου αναιμίας, της αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς)
- Οίδημα στο πρόσωπο, γύρω από τα μάτια, το στόμα και στο εσωτερικού του στόματος και/ή του φάρυγγα, καθώς και της γλώσσας και δυσκολία στην αναπνοή και την κατάποση (γνωστό επίσης ως αγγειοοίδημα) πιθανόν να είναι σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης

Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές ενημερώστε το γιατρό και/ή το φαρμακοποιό σας. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και γενικά θα εξαφανισθούν εάν η θεραπεία σας διακοπεί για λίγες ημέρες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Afinitor

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου της κυψέλης. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
- Ανοίξτε την κυψέλη αμέσως πριν την χρήση των δισκίων.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο καμία συσκευασία που είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει σημεία φθοράς.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Afinitor

- Η δραστική ουσία είναι το everolimus.
 - Κάθε δισκίο Afinitor 2,5 mg περιέχει 2,5 mg everolimus.
 - Κάθε δισκίο Afinitor 5 mg περιέχει 5 mg everolimus.
 - Κάθε δισκίο Afinitor 10 mg περιέχει 10 mg everolimus.
- Τα άλλα συστατικά είναι βουτυλιωμένο υδροξυτολουένιο (E321), στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη, υπρομελλόζη, κροσποβιδόνη τύπου Α και άνυδρη λακτόζη.

Εμφάνιση του Afinitor και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Afinitor 2,5 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία. Φέρουν χαραγμένο το “LCL” στη μία όψη και το “NVR” στην άλλη.

Τα δισκία Afinitor 5 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία. Φέρουν χαραγμένο το “5” στη μία όψη και το “NVR” στην άλλη.

Τα δισκία Afinitor 10 mg είναι λευκά έως υποκίτρινα, επιμήκη δισκία. Φέρουν χαραγμένο το “UHE” στη μία όψη και το “NVR” στην άλλη.

Το Afinitor 2,5 mg διατίθεται σε συσκευασίες των 30 ή των 90 δισκίων.

Τα Afinitor 5 mg και 10 mg διατίθενται σε συσκευασίες των 10, 30 ή των 90 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες ή όλες οι περιεκτικότητες στη χώρα σας.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.