

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

АФИНИТОР® 5 mg таблети
АФИНИТОР® 10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Афинитор 5 mg таблети:
Секоја таблета содржи 5 mg еверолимус.

Експииенси
Секоја таблета содржи 149 mg лактоза.

Афинитор 10 mg таблети:
Секоја таблета содржи 10 mg еверолимус.

Експииенси
Секоја таблета содржи 297 mg лактоза.

За потполната листа на експииенси, види секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Афинитор 5 mg таблети:
Бели до лесно жолти, елонгирани таблети со заоблен крај, со изгравирани "5" на едната страна и "NVR" на другата.

Афинитор 10 mg таблети:
Бели до лесно жолти, елонгирани таблети со заоблен крај, со изгравирани "UHE" на едната страна и "NVR" на другата.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Напреднат карцином на дојки (хормон рецептор-позитивен)

Афинитор е индициран за третман на хормон рецептор-позитивен, HER2/neu негативен напреднат карцином на дојки, во комбинација со ексеместан, кај пост-менопаузални жени без симптоматска висцерална болест по рецидив или прогресија по примена на не-стероиден инхибитор на ароматазата.

Невроендокрини тумори од панкреатично потекло

Афинитор е индициран за третман на не-ресектибилен или метастатски, добро- или умерено-диференцирани невроендокрини тумори од панкреатично потекло кај возрасни пациенти со прогресивно заболување.

Карцином на бубрежните клетки

Афинитор е индициран за третман кај пациенти со нареднат карцином на бубрежните клетки, чија болест прогредирала за време или по третман со VEGF-целна терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со Афинитор треба да го отпочне и да го надгледува лекар кој е искусен во употребата на антиканцерски лекови.

Дозирање

Препорачаната доза е 10 mg еверолимус еднаш на ден. Третманот треба да продолжи се додека се



забележува клинички бенефит или се до појавата на неприфатлива токсичност. Ако дозата се промаши, пациентот не смее да прими дополнителна доза, туку да ја земе вообичаената препишана наредна доза.

Подесување на дозата поради несакани дејства

Третманот на тешки и/или неподносливи сомнителни несакани дејства може да налага подесувања на дозата. Дозата на Афинитор може да се намали или привремено лекот да се прекине (на пр. за 1 недела) следено со повторно воведување на истиот со 5 mg на ден. Ако е потребна редукција на дозата, дозата која се сугерира е 5 mg на ден (види секција 4.4).

Table 1 збиен преглед на препораките за подесување на дозата порди несаканите дејства (види исто така во дел 4.4).

Несакано дејство	Сериозност ¹	Афинитор подесување на доза
Не-инфективен пнеумонитис	Степен 2	Треба да се размисли за прекинување на терапијата се додека не се подобрат симптомите во Степен ≤ 1 . Да се ре-иницира третманот со 5 mg дневно. Да се прекине третманот доколку нема подобрување во текот на 4 недели.
	Степен 3	Да се прекине третманот се додека симптомите не се како Степен ≤ 1 . Да се размисли за ре-иницирање на третманот од 5 mg дневно. Доколку токсичноста одговара на Степен 3, размислете за прекинување на терапијата.
	Степен 4	Прекин на терапијата.
Стоматитис	Степен 2	Времено прекинување до подобрување во ≤ 1 . Ре-иницирање на терапијата со истата доза. Доколку стоматитисот се јави во Степен 2, треба да се прекине дозата додека не се подобри во Степен ≤ 1 . Ре-иницирање на терапијата со 5 mg дневно.
	Степен 3	Времено прекинување на дозата до подобрување во Степен ≤ 1 . Ре-иницирање на третманот со 5 mg дневно.
	Степен 4	Прекин на терапијата.
Останати не-хематолошки токсичности (исклучувајќи метаболни настани)	Степен 2	Доколку токсичноста е толерабилна, не е потребно приспособување на дозата. Доколку токсичноста не може да се толерира, треба времено да се прекине терапијата до подобрување во Степен ≤ 1 . Ре-иницирање на терапијата со иста доза. Доколку токсичноста е Степен 2, потребно е да се прекине третманот до подобрување во Степен ≤ 1 . Ре-иницирање на третманот е 5 mg дневно.
	Степен 3	Привремен прекин на терапијата до подобрување Степен ≤ 1 . Да се размисли за ре-иницијација на третманот од 5 mg дневно. Доколку Ако токсичноста се повторува при Степен 3, размислете за прекин на терапијата.
	Степен 4	Прекин на терапијата.
Метаболни настани (на пример хипергликемија, дислипидемија)	Степен 2	Не е потребно приспособување на дозата.
	Степен 3	Привремен прекин на терапијата. Ре-иницијација на терапијата со 5 mg дневно.
	Степен 4	Прекин на терапијата



Тромбоцитопенија	Степен 2 (<75 , $\geq 50 \times 10^9/l$)	Привремен прекин на дозата до опоравување до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9 / l$). Повторно иницирање на лекувањето со истата доза
	Степен 3 & 4 ($<50 \times 10^9/l$)	Привремен прекин на дозата до опоравување до Степен ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9 / l$). Повторно иницирање на третман со 5 mg дневно.
Неутропенија	Степен 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Не е потребно прилагодување на дозата.
	Степен 3 (<1 , $\geq 0.5 \times 10^9/l$)	Привремен прекин на дозата до опоравување до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9 / l$). Повторно иницирање на лекување со истата доза.
	Степен 4 ($<0.5 \times 10^9/l$)	Привремен прекин на дозата до опоравување до Степен ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9 / l$). Повторно иницирање на третман со 5 mg дневно.
Фебрилна неутропенија	Степен 3	Привремен прекин на дозата до опоравување до Степен ≤ 2 ($\geq 1.25 \times 10^9 / l$) и без треска. Повторно иницирање на третман со 5 mg дневно
	Степен 4	Прекин на третманот.
1 Grading based on National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0		

Посебни популации

Постари пациенти (≥ 65 години)

Не е потребно подесување на дозата (види секција 5.2).

Бубрежно оштетување

Не е потребно подесување на дозата (види секција 5.2).

Хепатално оштетување

- Благо оштетување на црниот дроб (Child-Pugh class A) – препорачана доза е 7,5 mg дневно
- Умерено оштетување на црниот дроб (Child-Pugh class B) – препорачана доза е 5 mg на ден.
- Тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh class C) - Афинитор е единствено препорачан само доколку benefitот е поголем од ризикот. Во овие случаи, доза од 2.5mg дневно не треба да биде надмината.
Потребно е приспособување на дозата во случај на хепатални (Child Pugh) статусни промени на пациентот за време на третманот (види дел 4.4 и 5.2).

Педијатриски пациенти

Безбедноста и ефикасноста на Афинитор кај деца на возраст од 0-18 години не е утврдена. Нема достапни податоци.

Метод на администрација

Афинитор треба да се администрира перорално еднаш на ден во истото време секој ден, постојано со или без храна (види секција 5.2). Таблетите Афинитор треба да се проголтаат цели со чаша вода. Таблетите не смеат да се цвакаат или кршат.

4.3 Контрандикации

Пречувствителност кон активната материја, кон други деривати на репамидин или кон било кој од ексципиентите.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Не-инфективен пневмонитис

Не-инфективен пневмонитис е познат ефект на сите лекови од оваа група на деривати на репамидин, вклучувајќи го и еверолимус.

Не-инфективниот пневмонитис (вклучувајќи интерстицијална белодробна болест) е опишан кај пациентите кои земаат Афинитор (види секција 4.8). Некои случаи биле тешки и во ретки случаи бил забележан фатален исход. Дијагнозата на не-инфективен пневмонитис треба да се земе во предвид кај пациенти кај кои се



забележуваат не-специфични респираторни знаци и симптоми како што се хипоксија, плеврална ефузија, кашлица или диспнеја, и кај кои се исклучени од соодветно испитување инфективни, неопластични и други не-медицински причини. Опортунистички инфекции како што е *pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia (PJP, PCP) треба да биде водена во диференцијални дијагнози на не-инфективен пневмонитис (види подулу "Инфекции"). Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават нови или влошување на постоечките респираторни симптоми.

Пациентите кај кои се развиле радиолошки промени кои сугерираат на не-инфективен пневмонитис и имаат неколку или се без симптоми, можат да продолжат со терапија со Afinitor без подесување на дозата. Ако симптомите се умерено тешки, треба да се земе во предвид прекин на терапијата се додека симптомите не се подобрат. Може да е индицирана употребата на кортикостероиди. Afinitor може повторно да отпочне да се дава со 5 mg на ден.

За случаи каде симптомите на не-инфективниот се тешки, терапијата со Afinitor треба да се прекине и да се индицира употреба на кортикоиди се до повлекување на симптомите. Терапијата со Afinitor може повторно да се отпочне со 5 mg на ден во зависност од индивидуалните клинички околности.

Кај пациенти кај кои е потребна употреба на кортикостероиди за третман на не-инфективен пневмонитис, профилакса за *pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia (PJP, PCP) може да биде потребна.

Инфекции

Еверолимус има имunosупресивни можности и може да ги предиспонира пациентите кон бактериски, габични, вирусни или протозоални инфекции, вклучувајќи инфекции со опортунистички патогени (види секција 4.8). Кај пациенти кои примаат Afinitor се опишани локализирани и системски инфекции, вклучувајќи пневмонија, други бактериски инфекции, инвазивни габични инфекции, како што е аспергилоза или кандидијаза, или *pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia (PJP, PCP) и вирусни инфекции кои вклучуваат реактивација на хепатитис Б. Некои од овие инфекции биле тешки (на пр. водат до сепса, респираторно или хепатално откажување) и повремено фатални.

Лекарите и пациентите треба да бидат свесни за зголемениот ризик од инфекции при примена на Afinitor. Пре-егзистирачките инфекции треба соодветно да се третираат и треба во потполност да се излечат пред отпочнувањето на третманот со Afinitor. Додека земате Афинитор, бидете внимателни за симптоми и знаци на инфекција; ако е направена дијагноза на инфекција, спроведете веднаш соодветен третман и размислете за привремен прекин или престанок на терапијата со Афинитор.

Ако е направена дијагноза на инвазивна системска габична инфекција, третманот со Afinitor треба брзо и перманентно да се прекине и пациентот да се третира со соодветна антигабична терапија.

Случаите на *pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia (PJP, PCP), некои со фатален исход, беа забележани кај пациенти кои земале everolimus. PJP/PCP може да биде поврзан со истовремена употреба на кортикостероиди или останати имunosупресивни агенси. Профилакса од PJP/PCP треба да биде земена при потреба од истовремена употреба на кортикостероиди или останати имunosупресивни агенси.

Реакции на пречувствителност

Со еверолимус се забележани реакции на пречувствителност кои се манифестираат со симптоми кои вклучуваат, но не се лимитирани на, анафилакса, диспнеја, црвенило, болка во градите или ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без пореметување во респирацијата) (види секција 4.3).

Истовремена употреба на ангиотензин-конвертирачки (АКЕ) инхибитори

Пациентите кои земаат истовремено АКЕ инхибитор (на пр. рамиприл) терапијата може да има зголемен ризик за појава на ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторни оштетувања) (види дел 4.5).

Орални улцерации

Улкуси на устата, стоматитис и орален мукозитис се забележани кај пациенти кои се третирани со Afinitor (види секција 4.8). Во вакви случаи се препорачуваат локални третмани, но треба да се избегнуваат



препарати за плакнење на устата кои содржат алкохол- или пероксид, затоа што можат да ја влошат состојбата. Не треба да се користат антигабични лекови освен ако не е дијагностицирана габична инфекција (види секција 4.5).

Бубрежно оштетување

Случаи на бубрежно оштетување (вклучувајќи акутно бубрежно оштетување), некои со фатален завршеток, се забележани кај пациенти кои се третирани со Афинитор (види секција 4.8). Треба да се миниторира бубрежната функција кај пациентите, особено ако пациентите имаат дополнителни ризик фактори кои можат понатаму да ја влошат бубрежната функција.

Лабораториски тестови и мониторирање

Бубрежна функција

Во клиничките испитувања се пријавени покачување на серумскиот креатинин, најчесто благо (види секција 4.8). Пред отпочнување на терапијата со Афинитор и периодично потоа се препорачува мониторирање на бубрежната функција, вклучувајќи одредување на BUN (blood urea nitrogen) или протеини во урината или серумскиот креатинин.

Гликоза во крвта

Во клиничките испитувања се забележани хипергликемија кај пациентите третирани со Афинитор. (види секција 4.8). Се препорачува мониторирање на серумската гликоза на гладно пред отпочнувањето на терапијата со Афинитор и периодично потоа. Почесто следење е препорачува кога Афинитор се ко-администрира со други медицински производи кои можат да предизвикаат хипергликемија Кога е можно, треба да се постигне оптимална контрола на гликемијата пред отпочнувањето на терапијата со Афинитор.

Крвни липиди

Дислипидемија (вклучувајќи хиперхолестеролемија и хипертриглицеридемија) е пријавена кај пациенти кои земаат Афинитор. Се препорачува следење на холестеролот во крвта и триглицеридите пред почетокот на терапија со Афинитор, а потоа периодично, како и санирање со соодветна медицинска терапија.

Хематолошки параметри

Пријавени се намален хемоглобин, лимфоцити, неутрофили и тромбоцити кај пациенти кои се третирани со Афинитор (види секција 4.8). Се препорачува мониторирање на комплетната крвна слика пред отпочнувањето на терапијата со Афинитор и периодично потоа.

Карциноидни тумори

Во рандомизирано, двојно-слепо, мултицентрично испитување на пациенти со карциноидни тумори, Афинитор плус депо препарат на октреотид (Sandostatin LAR®) е споредуван со плацебо плус депо октреотид. Студијата не ги задоволрила главните крајни цели (progression-free-survival [PFS]) и севкупното преживување (OS). Поради тоа, безбедноста и ефикасноста на Афинитор кај пациенти со карциноидни тумори не е утврдена.

Интеракции

Треба да се избегнува ко-администрација со инхибитори и индуктори на CYP3A4 и/или P-гликопротеинот (PgP) кој е ефлуксна пумпа за повеќе лекови. Ако ко-администрацијата на **умерен** CYP3A4 и/или PgP инхибитор или индуктор не може да се избегне, мора да се земе во предвид подесување на дозата на Афинитор врз база на предвидениот AUC (види секција 4.5).

Истовремен третман со **јаки** CYP3A4 инхибитори резултира со драматично покачени плазматски концентрации на еверолимус (види секција 4.5). Во моментот, не постојат доволно податоци за да се дозволат препораки за дозирање во оваа ситуација. Поради тоа, истовремен третман на Афинитор и **јаки** инхибитори не се препорачува.

Потребна е претпазливост кога Афинитор се зема во комбинација со перорално администрирани CYP3A4 супстрати со мал терапевтски индекс поради можниот потенцијал за интеракции на лековите. Ако Афинитор се зема со перорално администрирани супстрати на CYP3A4 со мал терапевтски индекс (на пр. пимозид, терфенадин, астемизол, цисаприд, хинидин или деривати на ергот алкалоидите), пациентот треба да се мониторира за несакани ефекти кои се опишани во информацијата за препаратот во делот за перорално администриран супстрат на CYP3A4 (види дел 4.5).



Хепатално оштетување

Afinitor не смее да се користи кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh class C) (види секции 4.2 и 5.2).

Вакцинации

Треба да се избегнува употребата на живи вакцини за време на третман со Afinitor (види секција 4.5).

Лактоза

Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, дефицит на Lapp лактазата или гликоза-галактоза малапсорпција, не смеат да го примаат овој медицински производ.

Компликации при зараснување на рани

Пореметување во зараснувањето на рани е ефект на целата група на лекови деривати на рапамицин, вклучувајќи го и еверолимус. Поради тоа е потребна претпазливост кога се користи Afinitor во периперативниот период.

4.5 Интеракции

Everolimus е супстрат на CYP3A4, а исто така и на супстрат и умерен инхибитор на PgP. Поради тоа, апсорпцијата и последователната елиминација на everolimus може да биде под влијание на производи кои влијаат врз CYP3A4 и/или PgP. In vitro, everolimus е компетитивен инхибитор на CYP3A4 и мешан инхибитор на CYP2D6.

Познати и теоретски интеракции со избрани инхибитори и индуктори на CYP3A4 и PgP се наведени во Табела 1, подолу.

CYP3A4 и PgP инхибитори кои ги зголемуваат концентрациите на еверолимус

Супстанции кои се инхибитори на CYP3A4 или PgP можат да ги зголемат концентрациите на everolimus во крвта со забавување на метаболизмот или "efflux"-от на everolimus од клетките на интестинумот.

CYP3A4 и PgP индуктори кои ги намалуваат концентрациите на еверолимус

Супстанции кои се индуктори на CYP3A4 или PgP може да ги намалат концентрациите на everolimus во крвта преку забрзуваат метаболизмот или "efflux"-от на everolimus од клетките на интестинумот.

Табела 2. Ефекти на други активни материи врз еверолимус

Активна материја за интеракција	Интеракција - Промена во AUC/C _{MAX} на еверолимус Геометриска средина (забележан опсег)	Препораки кои се однесуваат на ко-администрација
Јаки инхибитори на CYP3A4/PgP		
Кетоконазол	AUC ↑ 15.3 пати (опсег 11.2-22.5) C _{MAX} ↑ 4.1 пати (опсег 2.6-7.0)	Не се препорачува истовремен третман на Афинитор и јаки инхибитори.
Итраконазол, посаконазол, вориконазол	Не е испитувано. Се очекува големо покачување во концентрациите на еверолимус.	
Телитромицин, кларитромицин		
Нефазолол		
Ритонавир, атазанавир, саквинавир, дарунавир, нелфинавир		
Умерени инхибитори на CYP3A4/PgP		
Еритромицин	AUC ↑ 4.4 пати (опсег 2.0-12.6) C _{MAX} ↑ 2.0 пати (опсег 0.9-3.5)	Да се биде претпазлив кога не може да се избегне ко-администрација на умерен инхибитор на CYP3A4 или инхибитори на PgP. Ако кај



Ламил	AUC ↑ 3.5 пати (опсег 2.2-6.3) C _{max} ↑ 2.3 пати (опсег 1.3-3.8)	пациентите е потребно да се ко-администрира умерен инхибитор на CYP3A4 или инхибитори на Pgp, треба да се користи доза која е намалена на 5 mg на ден или 5 mg секој нареден ден. Како и да е, не постојат клинички податоци со ова подесување на дозата. Поради варијабилноста која се јавува помеѓу субјектите, подесувањето на препорачаната доза може да не е оптимално кај сите индивидуи, поради тоа, се препорачува внимателно мониторирање на несаканите ефекти. ако умерениот инхибитор е прекинат, потребен е период на чистење од најмалку 2 до 3 дена (просек за најчесто користи умерен инхибитори) пред дозата на Afinitor да се зголеми. Дозата на Afinitor треба да се врати на онаа доза која се користи пред започнувањето на терапија со умерен CYP3A4/Pgp инхибитор.
Циклоспорин орално	AUC ↑ 2.7 пати (опсег 1.5-4.7) C _{max} ↑ 1.8 пати (опсег 1.3-2.6)	
Флуконазол	Не е испитувано. Се очекува зголемена експозиција.	
Дилтиазем	Не е испитувано. Се очекува зголемена експозиција.	
Ампренавир, фосампренавир	Не е испитувано. Се очекува зголемена експозиција.	Комбинацијата треба да се избегнува.
Цус од грејвфрут или друга храна која влијае врз CYP3A4/Pgp	Не е испитувано. Се очекува зголемена експозиција (ефектите многу варираат).	
Јаки индуктори на CYP3A4		
Рифампицин	AUC намален за 63% (опсег 0-80%) C _{max} намален за 58% (опсег 10-70%)	Да се избегнува истовремена употреба на јаки индуктори на CYP3A4. Ако кај пациентот е потребна ко-администрација на јак индуктор на CYP3A4, дозата на Afinitor треба да се покачи од 10 mg на ден до 20 mg на ден со користење на инкременти од по 5 mg кои се даваат на ден 4 и 8 по отпочнувањето на индукторот. Оваа доза на Afinitor е предвидена дека ќе го подеси AUC-то во опсег кој е потребен без употреба на индуктори. Меѓутоа, нема клинички податоци со ова подесување на дозата. Ако се прекине третманот со индукторот, треба да се вклучи период на чистење од најмалку 3-5 дена (разумен период за значителна де-индуција на ензимот), пред да се врати дозата на Afinitor на онаа доза пред отпочнување на ко-администрација.
Карбамазепин, фенobarбитон, фенитоин	Не е испитуван. Се очекува намалена експозиција.	
Ефавиренц, наваратин	Не е испитуван. Се очекува намалена експозиција.	
Кантарион (Hypericum perforatum)	Не е испитуван. Се очекува големо намалување во експозицијата.	

Лекови чии плазматски концентрации може да бидат под влијание на еверолимус

Врз база на *in vitro* резултати, системските концентрации кои се постигнати по орални дневни дози од 10 mg вршат инхибиција на Pgp, CYP3A4 и CYP2D6. Меѓутоа, не може да се исклучи инхибицијата на CYP3A4 и Pgp во жолчката. Интеракциска студија на здрави субјекти покажала дека ко-администрација на перорална доза на мидазолам, кој е сензитивен супстрат на CYP3A, со еверолимус, резултирала со 25% покачување на C_{max} на мидазолам и 30% покачување на AUC_(0-inf) на мидазолам. Ефектот е најверојатно поради инхибицијата на интестиналниот CYP3A4 од страна на еверолимус. Од ова произлегува дека еверолимус може да влијае врз биорасположивоста на перорално ко-администрираните супстрати на CYP3A4. Како и да е, не се очекува клинички релевантен ефект врз експозицијата на системски администрираните супстрати на CYP3A4 (види секција 4.4).



Ко-администрација на еверолимус и депо-препарат на октреотид ја зголемил C_{min} на октреотидот со геометриски среден однос од 1.47 (еверолимус/плацебо) of 1.47. Не може да се потврди клинички значаен ефект за ефикасноста на еверолимус кај пациенти со напреднати невроендокрини тумори.

Ко-администрација на еверолимус и ексеместан ја зголемила C_{min} на ексеместан и C_{2h} за 45% и 64%. Како и да е, соодветните нивоа на естрадиол во состојба на steady-state (4 недели) не се разликувале помеѓу двете третирани групи. Не е забележано зголемување во инциденцата на несаканите ефекти поврзани со употребата на ексеместан кај пациенти со напреднат карцином на дојките кој е хормон рецептор-позитивен, кои ја употребуваат комбинацијата на лекови. Покачувањето на нивоата на ексеместан не е изгледно дека има влијание врз ефикасноста или безбедноста.

Истовремената употреба на инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (АКЕ)

Пациентите кои земаат истовремена АКЕ инхибитор (пр. рамиприл) терапија може да имаат зголемен ризик за ангиоедем (види дел 4.4).

Вакцини

Имунолошкиот одговор од вакцинацијата може да биде засегнат и, според тоа, вакцината може да биде помалку ефикасна за време на лекувањето со Афинитор. Користењето на живи вакцини треба да се избегнува за време на лекувањето со Афинитор (види дел 4.4). Примери за живи вакцини се: интраназална за грип, сипаници, заушки, рубеола, детска парализа, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), жолта треска, големи сипаници, и TY21a тифозна вакцина.

4.6 Бременост и доене

Жени со потенцијал за раѓање/Контрацепција кај мажи и жени

Жените со потенцијал за раѓање мора да користат високо ефикасен метод на контрацепција (на пр. перорален, парентерален, имплантирани не-естрогенски хормонски метод на контрола на раѓањето, прогестерон-базирани контрацептиви, хистеректомија, лигација на тубите, комплетна апстиненција, методи на бариера, интареутерино помагало (ИУД), и/или стерилизација на мажи/жени) додека примаат еверолимус, и во тек на 8 недели по завршувањето на третманот.

Бременост

Не постојат адекватни податоци за употребата на еверолимус кај бремени жени. Студии кај животните покажале репродуктивна токсичност која вклучува ембриотоксичност и фетотоксичност (види го делот 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Еверолимус не се препорачува за време на бременост и кај жени со потенцијал за раѓање кои не користат контрацепција.

Лактација

Не е познато дали еверолимус се излачува во мајчиното млеко. Меѓутоа, кај стаорци, еверолимус и/или неговите метаболити лесно минуваат во млекото (види секција 5.3). Поради тоа жените кои примаат еверолимус не треба да дојат.

Фертилитет

Потенцијалот на еверолимус да предизвика инфертилитет кај машките и женските пациенти е непознат; но кај жени е забележана секундарна аменореја и асоцирачка нерамнотежа помеѓу лутеинизирачкиот хормон (LH)/фоликуло-стимулирачкиот хормон (FSH). Врз основа на не-клинички наоди, машката плодност може да се компромитира со третман со еверолимус (види го делот 5.3).

4.7 Ефекти на лекот врз управување со моторно возило или машина

Afinitor може да има мало или умерено влијание врз способноста за возење и употреба машини. Пациентите треба да се советуваат да бидат претпазливи кога возат или ракуваат со машини ако тие почувствуваат замор за време на лекувањето со Afinitor.

4.8 Несакани дејства

Заклучок за безбедносниот профил

Безбедносниот профил на лекот се основа на податоци од 2,470 пациенти кои се третирани со лекот Афинитор вклучени во девет рандомизирани, двојно-слепи плацебо контролирани студии од фаза III, од кои 5 се отворени фаза I и фаза II студии, поврзани со одобрените индикации.



Најчестите несакани дејства (инциденца $\geq 1/10$) од собраните податоци за безбедност беа (во опаѓачки редослед): стоматитис, осип, замор, дијареа, мачнина, намален апетит, инфекции, анемија, дисгеузија, пневмонитис, хипергликемија, тежина се намалува, пруритус, астенија, периферен едем, хиперхолестеролемија, епистакса и главоболка.

Најчестите градус 3-4 несакани дејства (инциденца $\geq 1/100$ до $1/10$ кои се препознаени од истражувачот како поврзани со третманот) биле стоматитис, анемија, хипергликемија, замор, инфекции, пнеумонија, дијареја, тромбоцитопенија, неутропенија, диспнеја, лимфопенија, протреинурија, хеморагија, хипофосфатемија, осип, хипертензија, зголемени нивоа на АСТ и АЛТ и пнеумонија. Степенувањето го следи CTCAE Верзија 3.0.

Табеларен извештај за несаканите ефекти

Табела 2 ја покажува категоријата на фреквенција на несакани реакции пријавени во збирна анализа од двојно слепа фаза на третман на секоја од студиите фаза III кои се вклучени за безбедноста. Несаканите реакции од табела 2 се дадени според MedDRA системот и по фреквенција. Фреквенциите се дефинирани со помош на следниве конвенции: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ на $<1/10$); не толку чести ($\geq 1/1,000$ на $<1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ на $<1/1,000$); многу ретки ($<1/10,000$). Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

Табела 3. Несакани реакции пријавени во повисок степен во ограникот на третман со Афинитор во однос на споредбенниот ограник

Инфекции и инфестации Многу чести: инфекции ^{a, b}
Крв и пореметување на лимфниот систем Многу чести: анемија, тромбоцитопенија Чести: тромбоцитопенија, леукопенија, лимфопенија, неутропенија Не толку чести: панцитопенија Ретки: аплазија (pure red cell)
Пореметување на имунот систем Непознато: пречувствителност
Пореметување на метаболизмот и исхраната Многу чести: хипергликемија, хиперхолестеролемија, намален апетит Чести: дијабетес елитус, хипофосфатемија, хипокалиемија, хиперлипидемија, дехидратација, хипертриглицемија
Психијатриски пореметувања Чести: несоница
Пореметувања на нервниот систем Многу чести: дисгезија, главоболка Чести: агеузија
Пореметување на очите Чести: Оток на очните капаци Не толку чести: Конјуктивитис
Српци пореметувања Не толку чести: конгестивна срцева слабост
Васкуларни пореметувања Чести: крварење ^b хипертензија Не толку чести: црвенило, тромбоза на длабоките вени
Респираторни, торакални и пореметувања во медијастинумот Многу чести: пневмонитис ^c , епистаксис Чести: диспнеја, кашлица Не толку чести: белодробна емболија, хемонгиза Ретки: АРДС
Гастроинтестинални пореметувања Многу чести: стоматитис ^d , дијареја, наузеја Чести: повраќање, сува уста, абдоминална болка, болка во устата, дисфагија, диспепсија Хепатобилијарни нарушувања Чести: зголемување на аспартат аминотрансфераза, зголемување на аланин аминотрансфераза
Кожа и пореметување на субкутани ткива Многу чести: кожен осип, пруритус Чести: сува кожа, пореметување во ноктите, еритем, акни, рака-стопало синдром, ексфолијација и лезија на кожата Ретки: ангиоедем
Мускулоскелетни и пореметување на сврзното ткиво Чести: артралгија



Бубрежни и уринарни пореметувања

Чести: протеинурија*, зголемен креатинин во крвта, бубрежно оштетување*,
Не толку чести: зголемено денско мокрење, акутно оштетување на бубрезите

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

Чести: Нерегуларна менструација
Невообичаено: аменореа

Општи пореметувања и состојби на местото на администрација

Многу чести: замор, астенија, периферен едем
Чести: ириекција, мускулна инфламација
Не толку чести: не-кардиолошка болка во градите
Ретки: пореметено зараснување на раните

Испитувања

Многу чести: намалена телесна тежина

* види под субсекција "с) Опис на селектираните несакани дејства"

² Ги вклучува сите реакции во "инфекции и инфестации" (како што е пневмонија, сепса, и изолирани случаи на опортунистички инфекции [на пр. аспергилоза, кандидијаза, pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP) и хепатитис Б (исто види дел 4.4)])

³ Вклучува различни настани поврзани со крварење кои не се наведени индивидуално

⁴ Вклучува пневмонитис, интерстицијална белодробна болест, белодробна инфилтрација, белодробно алвеоларно крварење, белодробна токсичност и аденоитис

⁵ Вклучува стоматитис и афтозен стоматитис, и улцерации на устата и јазикот

Честотата е базирана на број на жени на возраст од 10 до 55 години во собраните податоци

Опис на селектираните несакани дејства

Во клиничките студии, примената на еверолимус е проследена со сериозни случаи на реактивација на хепатитис Б, вклучувајќи фатален исход. Реактивација на инфекцијата е очекуван настан во периодите на имunosупресија.

Во клиничките студии и пост-маркетиншки спонтани извештаи, еверолимус беше поврзан со случаи на pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia (PJP, PCP), некои со фатален исход (види дел 4.4).

Во клиничките студии и пост-маркетиншките спонтани извештаи, еверолимус е придружен со бубрежно оштетување (вклучувајќи фатален исход) и протеинурија. Се препорачува мониторирање на бубрежната функција (види секција 4.4).

Постари пациенти

Во групата за испитување на безбедносниот профил, 35% од Afinitor третирани пациенти биле ≥ 65 години. Бројот на пациенти со негативни реакции кои водат до прекин на Afinitor е повисок кај пациенти ≥ 65 години возраст (19% наспроти 13%). Најчестите несакани реакции кои водат до прекин беа пневмонитис, (вклучувајќи и интерстицијално белодробно заболување), замор, диспнеа и стоматитис.

Пријавување на сомневање за несакана реакција

Известување сомневање за несакана реакција по овластување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на корист / ризик рамнотежа на лекот. Здравствените професионалци се должни да ги пријавуваат сите сомнителни несакани дејства преку национален систем за пријавување на несакани реакции.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Пријавено искуство со предозирање кај луѓе е многу ограничено. Поединечни дози до 70 mg биле давани со прифатлива акутна подносливост. Во сите случаи на предозирање треба да бидат иницирани општи супортивни мерки.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ**5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични лекови, Други антинеопластични лекови, Инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01XE10

Механизам на дејство

Everolimus е селективен mTOR (мета на rapamycin кај цицачи) инхибитор. mTOR е клучна серин-треонин киназа, активността за која е познато дека треба да се регулира кај голем број на карциноми кај луѓето. Everolimus се врзува за интраклеточниот протеин FKBP-12, формирајќи комплекс кој ја инхибира активността на mTOR комплексот-1 (mTORC1). Инхибиција на mTORC1 сигналите патишта интерферира со транслацијата и синтезата на протеини преку намалување на активността на S6 рибозомалната протеин-киназа (S6K1) и еукариотскиот фактор на елонгација 4E-врзувачкиот прстен (4EBP-1) со кои се регулираат протеините кои се вклучени во клеточниот циклус, ангиогенезата и гликолизата. Everolimus го намалува нивото на васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF), кој ги потенцира туморозните ангиогени



еси. Everolimus е моќен инхибитор на растот и пролиферацијата на туморозните клетки, ендотелијалните клетки, фибробластите и крв-сад-придружените мазни мускулни клетки и е покажано дека ја редуцира гликолизата во цврсти тумори ин витро и in vivo.

Клиничка ефикасност и безбедност

Хормон рецептор-позитивен напреднат карцином на дојки

BOLERO-2 (студија CRAD001Y2301), е рандомизирана, двојно-слепа, мултицентрична студија од фаза III со примена на Афинитор + ексеместан versus плацебо + ексеместан, која е изведена на кај постменопаузални жени со естроген-позитивен рецептор, HER2/neu негативен напреднат карцином на дојки со повторна појава или прогресија пред терапијата со летрозол или анастразол. Рандомизацијата била стратифицирана со документирана сензитивност кон претходна хормонска терапија и со присуство на висцерални метастази. Оваа сензитивност била дефинирана како или (1) документиран клинички бенефит (комплетен одговор [CR], делумен одговор [PR], стабилна болест ≥ 24 недели) од најмалку една претходна хормонска терапија во напреднатиот режим или (2) при најмалку 24 месеци од адјувантна хормонска терапија пред повторната појава.

Примарната крајна цел за студијата била преживување без прогресија (PFS) евалуирано преку RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), врз основ на асесментот на истражувачот (локална радиологија).

Секундарните крајни цели вклучувале севкупно преживување (OS), степен на објективен одговор, степен на клинички бенефит, безбедност, промена во квалитетот на животот (QoL) и времето до ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) влошувањето.

Вкупно 724 пациенти биле рандомизирани во однос 2:1 кон комбинацијата еверолимус (10 mg дневно) + ексеместан (25 mg дневно) (n=485) или кон плацебо + ексеместан (25 mg дневно) (n=239). Средното време на третманот било 24 недели (опсег 1.0-199.1 недели). Средното време на третманот со ексеместан беше подолго во групата која примала еверолимус + ексеместан 29.5 недели (опсег 1.0-199.1 недели) споредено со 14.1 недели (1.0-156.0) во плацебо+ексеместан група.

Резултатите од ефикасноста се постигнати од крајната анализа на PFS (види табела 3 и фигура 1). Пациентите во групата на плацебо + ексеместан не биле префрлени на еверолимус во времето на прогресијата.

Табела 4. Резултати од ефикасноста во студијата BOLERO-2

Анализа	Афинитор ^a n=485	Плацебо ^a n=239	Ризик однос	p вредност
Средно време на преживување без прогресија (месеци) (95% CI)				
Радиолошко разгледување од испитувач	7.8 (6.9 to 8.5)	3.2 (2.8 to 4.1)	0.45 (0.38 to 0.54)	<0.0001
Независно радиолошко разгледување	11.0 (9.7 to 15.0)	4.1 (2.9 to 5.6)	0.38 (0.31 to 0.48)	<0.0001
Средно вкупно преживување (месеци) (%) (95% CI)				
Средно вкупно преживување	31.0 (28.0 – 34.6)	26.6 (22.6 – 33.1)	0.89 (0.73 – 1.10)	0.1426
Севкупен најдобар одговор (%) (95% CI)				
Објективен одговор ^b	12.6% (9.8 to 15.9)	1.7% (0.5 to 4.2)	n/a ^d	<0.0001 ^e
Клинички бенефит ^c	51.3% (46.8 to 55.9)	26.4% (20.9 to 32.4)	n/a ^d	<0.0001 ^e

a Плас ексеместан

b Објективен одговор = пропорција на пациенти со комплетен или парцијален одговор

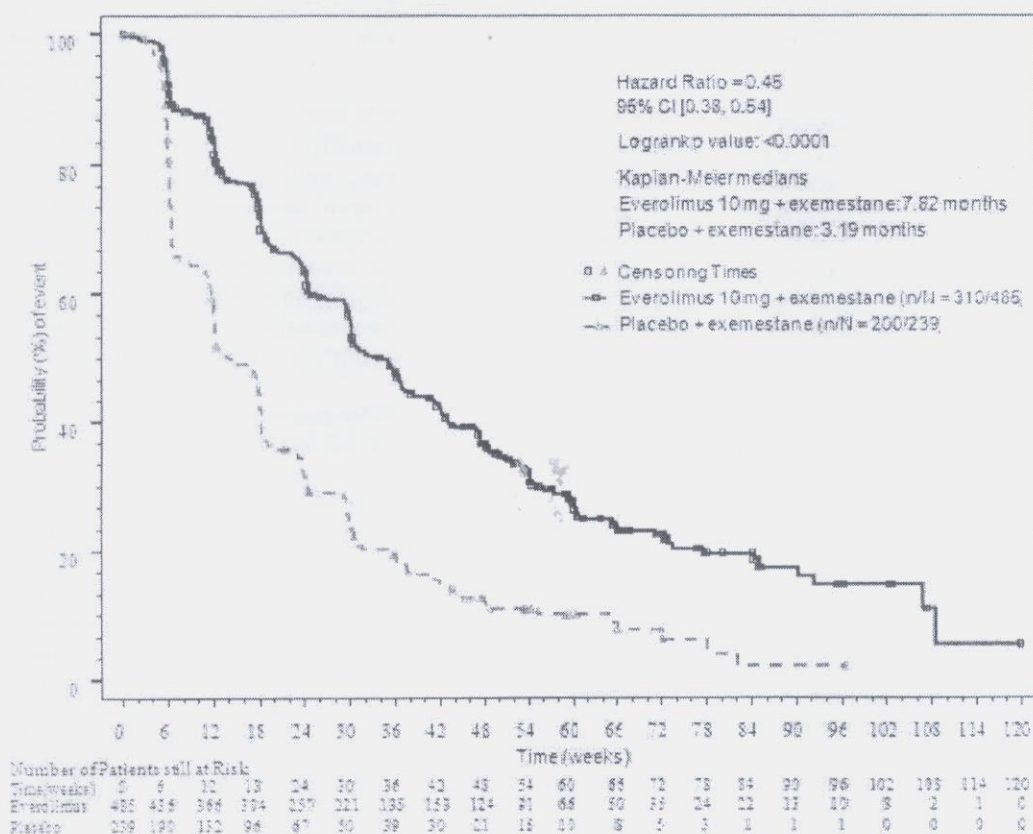
c Клинички бенефит = пропорција на пациенти со комплетен или парцијален одговор или стабилен облик на болеста ≥ 24 недели

d Не е достапно

e p вредноста се постигнува од тестот на Cochran-Mantel-Haenszel со користење на стратифицирана верзија на Cochran-Armitage тестот за пермутација.

Фигура 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier крива на преживување на без прогресија (разгледување од страна на испитувачот)





Проценетиот ефект од третманот со PFS е подржан со анализа на планирана подгрупа на PFS по испитувач. За сите анализирани подгрупи (возраст, чувствителност кон претходна хормонска терапија, бројот на вклучени органи, статусот на коските - само лезии на почетокот на третманот и присуство на висцерални метастази, и низ големите демографски и прогностички подгрупи) е забележан позитивен ефект од третманот еверолимус+ексеместан со проценетиот однос на ризик наспроти плацебо+ексеместан кој се движи од 0.25 до 0.60.

Не се забележани разлики во времето до $\geq 5\%$ влошување во глобалните и функционалните скорови за QLQ-C30 кај обата третмана.

Напреднати невроендокрини тумори од панкреатично потекло (pNET)

RADIANT-3 (студија CRAD001C2324), која е фаза III, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа студија на Афинитор плус најдобра можна нега (BSC) наспроти плацебо плус BSC кај пациенти со напреднат pNET, покажала статистички значаен клинички бенефит на Афинитор над плацебо преку пролонгирање на средното преживување без прогресија на болеста (PFS) за 2,4 пати (11.04 месеци наспроти 4.6 месеци), (HR 0.35; 95% CI: 0.27, 0.45; $p < 0.0001$) (види Табела 4 и Фигура 2).

RADIANT-3 студијата вклучувала пациенти со добро- и умерено-диференциран напреднат pNET чија болест прогредирала во тек на претходните 12 месеци. Третман со аналози на соматостатин е дозволена како дел од BSC.

Примарната цел за студијата бил PFS евалуиран преку RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). По документирана радиолошка прогресија, на пациентите може да им се каже терапијата од страна на испитувачот. Оние кои бил рандомизирани на плацебо може да им се даде Афинитор. секундарната цел вклучувала евалуација на безбедноста, опсегот на објективен одговор, времетраењето на одговорот и севкупното преживување (OS).

Севкупно, 410 пациенти биле рандомизирани во однос 1:1 да примаат или Афинитор 10 mg/ден ($n=207$) или плацебо ($n=203$). Демографските податоци биле избалансирани (средна возраст 58 години, 55% мажи, 78.5% бела раса), 58% од пациентите во обете групи примиле претходно системска терапија. Средното времетраење на оваа студија бил 37.8 недели (опсег 1.1-129.9 недели) за пациентите кои примале еверолимус и 16.1 недели (опсег 0.4-147.0 недели) за оние кои примале плацебо.

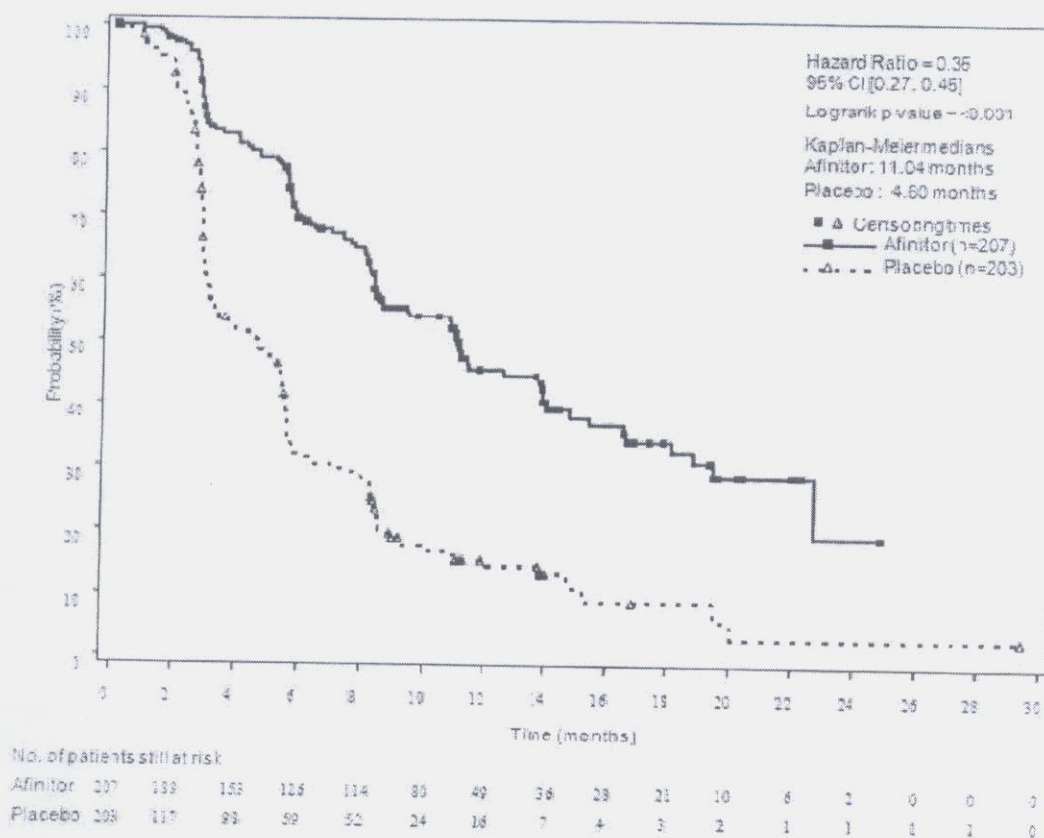


172 пациенти од вкупно 203 (84.7%) беа рандомизирани во отворена плацебо студија на Афинитор. Средно време на третманот беше 47.7 недели кај сите пациенти: 67.1 недели кај 53 пациенти рандомизирани за еверолимус и 44.1 недели кај 172 пациенти рандомизирани за плацебо кои беа префрлени на еверолимус.

Табела 5 RADIANT-3 – Ефикасност

Популација	Афинитор n=207	Плацебо n=203	Ризик однос (95% CI)	p-вредност
	Средно преживување без прогресија (месеци) (95% CI)			
Радиолошко разгледување од испитувач	11.04 (8.41, 13.86)	4.60 (3.06, 5.39)	0.35 (0.27, 0.45)	<0.0001
Независно радиолошко разгледување	13.67 (11.17, 18.79)	5.68 (5.39, 8.31)	0.38 (0.28, 0.51)	<0.0001
Средно вкупно преживување (месеци) (95%CI)				
Средно вкупно преживување	44.02 (35.61, 51.75)	37.68 (29.14, 45.77)	0.94 (0.73, 1.20)	0.300

Фигура 2 RADIANT-3 – KaplanMeier крива на преживување без прогресија



По прогресија на болеста 172 од 203 пациенти (84.7%) кои почетно биле рандомизирани на плацебо биле префрлени кон Афинитор. Резултатите од севкупното преживување не покажуваат статистички значајна разлика во OS (HR=0.89 [95% CI: 0.64, 1.23]).

Напреднат карцином на бубрежни клетки



RECORD-1 (студија CRAD001C2240), фаза III, меѓународна, мултицентрична, рандомизирана, двојно-слепа студија за споредба на everolimus 10 mg/ден и плацебо, на пациенти со метастатски карцином на бубрежните клетки чија болест напредувала или по третман со VEGFR -TKI (васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор инхибитор на тирозин киназата) терапија (sunitinib, sorafenib, или sunitinib и sorafenib). Предходна терапија со bevacizumab и терапија со интерферон α -исто така била дозволена. Пациентите биле стратификувани според MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) прогностичкиот скор (позитивни-наспроти интермедиерни-наспроти слабо-ризичните групи) и претходна антиканцерогена терапија (1 наспроти 2 пред VEGFR-TKIs).

Преживување без прогресија, документирано со користење на RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) и проценувајќи преку слеп, независен централен преглед, била примарната крајна цел. Секундарните крајни цели вклучувале безбедност, објективна стапка на одговор на туморот, секупното преживување, симптоми поврзани со болеста и квалитетот на животот. По документирана радиолошка прогресија, рандомизацијата на пациентите можела да се открие од истражувачот: оние кои примале плацебо потоа можеле да добијат со знаење everolimus 10 mg/ден. Независниот Комитет за следење на податоците препорачал прекин на ова испитување затоа што била исполнета примарната цел.

Свкупно 416 пациенти биле рандомизирани во однос 2:1 да примат Afinitor (n=277) или плацебо (n=139). Демографијата била добро избалансирана (средно возраст [61 години; опсег 27-85], 78% машки, 88% бела раса, број на претходна терапија со VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). Средното времетраење на третманот бил 141 дена (опсег 19-451 дена) за пациентите кои примале еверолиму и 60 дена (опсег 21-295 дена) за оние кои примале плацебо. Afinitor бил супериорен во однос на плацебо за примарната крајна цел (преживување без прогресија), со статистички значајно 67% намалување на ризикот од прогресија или смрт (види Табела 5 и Фигура 3).

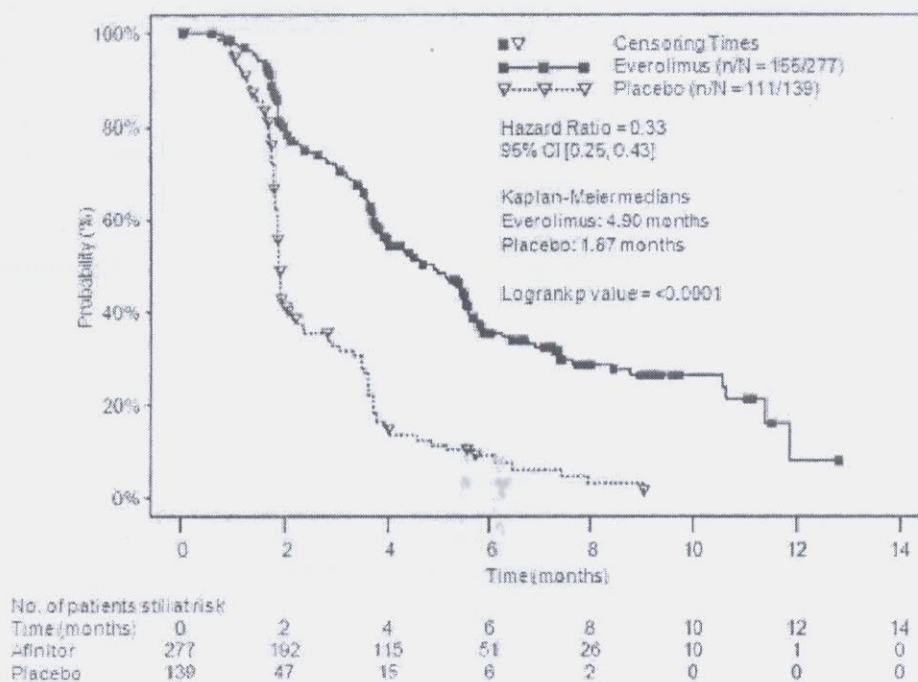
Табела 6 RECORD-1 – Резултати од преживување без прогресија на болеста

Популација	n	Afinitor n=227	Плацебо n=139	Ризик однос (95%CI)	p вредност
Средно преживување без прогресија (месени) (95%CI)					
Примарна анализа					
Сите (независна централна ревизија)	416	4.9 (4.0-5.5)	1.9 (1.8-1.9)	0.33 (0.25-0.43)	<0.0001
Секундарна анализа					
Сите (локален извештај од испитувачот)	416	5.5 (4.6-5.8)	1.9 (1.8-2.2)	0.32 (0.25-0.41)	<0.0001
MSKCC прогностички скор					
Прифатлив ризик	120	5.8 (4.0-7.4)	1.9 (1.9-2.8)	0.31 (0.19-0.50)	<0.0001
Интермедиерен ризик	235	4.5 (3.8-5.5)	1.8 (1.8-1.9)	0.32 (0.22-0.44)	<0.0001
Слаб ризик	61	3.6 (1.9-4.6)	1.8 (1.8-3.6)	0.44 (0.22-0.85)	0.007

^aStratified log-rank test

Фигура 3 RECORD-1 – KaplanMeier крива на преживување без прогресија





Шест-месечните стапки на PFS биле 36% за терапијата со Afinitor во споредба со 9% за плацебо.

Потврден објективен одговор на туморот е забележан кај 5 пациенти (2%) кои примале Afinitor, додека ниеден во групата која примала плацебо. Поради тоа, преживувањето без прогресија пред се го одразува населението со стабилизација на болеста (што одговара на 67% од групата третирана со Afinitor).

Не е забележана статистички значајна третман-поврзана разлика помеѓу севкупното преживување (ризик сооднос 0,87; интервал на доверба: 0,65-1,17; $p=0,177$). Префрлањето кон терапија со Афинитор по прогресија на болеста кај пациентите кои биле на плацебо не успева да ја детектира било каквата разлика во третманите во севкупното преживување.

Педијатриска популација

ЕМА има издадено задолжителност да и се предаваат сите резултати од сите студии изведени со Афинитор од сите педијатриски пациенти со невроендокрини тумори кои се од панкреатично потекло и карцином од бубрежни клетки (види секција 4.2 за информација за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Кај пациенти со напреднати цврсти тумори, максималните концентрации (C_{max}) на еверолимус се постигнале во време од 1 час (средно) по дневна администрација на 5 и 10 mg everolimus на гладно или со лесен доручек без масти. C_{max} е дозно-пропорционален помеѓу 5 и 10 mg. Everolimus е супстрат и умерен инхибитор на Pgp.

Ефект на храната

Кај здрави субјекти, високо-масни оброци ја намалиле системската експозиција кон everolimus 10 mg (мерено преку AUC) за 22% и максималните плазматски концентрации C_{max} за 54%. Оброци ниски со масти го редуцирале AUC за 32% и C_{max} за 42%. Храната, сепак, нема забележителен ефект врз пост-апсорпциониот профил на фазата концентрација-време.

Дистрибуција

Односот крв-плазма на everolimus, кој е концентрациски зависен во опсег од 5 до 5.000 ng/ml, е 17% до 73%. Околу 20% од концентрациите на everolimus во целата крв е ограничен во плазмата од пациентите со карцином кои примале everolimus 10 mg/ден. Врзувањето за плазматските протеини е околу 74% кај здрави субјекти и кај пациенти со умерено хепатално оштетување. Кај пациенти со напреднати цврсти тумори, Vd



е 191 L за централниот компартман и 517 L за соодветниот периферен компартман.

Метаболизам

Everolimus е супстрат за CYP3A4 и PgP. По орална администрација, everolimus е главна циркулирачка компонента во крвта. Шест главни метаболити на everolimus биле пронајдени во крвта, вклучувајќи три монохидроксилирани метаболити, два хидролитични производи со отворен прстен, и фосфатидилхолин конјугат на еверолимус. Овие метаболити исто така се идентификувани и кај животински специеси кои се користат во студии на токсичност, и покажале околу 100 пати помала активност од самиот everolimus. Оттука, everolimus се смета дека допридонесува за најголемиот дел на севкупната фармаколошка активност.

Елиминација

Средниот однос CL/F за everolimus по доза од 10 mg на ден кај пациенти со напреднати цврсти тумори бил 24,5 l/h. Средниот елиминационен полуживот на everolimus е околу 30 часа.

Не се изведени студии за специфична екскреција кај пациенти со карциноми; сепак податоците се достапни од студиите на трансплантирани пациенти. По администрација на единечна доза на радиомаркиран everolimus заедно со ciclosporin, 80% од радиоактивноста е откриена во фецесот, а 5% се излачува во урината. Непроменетиот лек не е откриен во урината или фецесот.

Steady-state фармакокинетика

По администрација на everolimus кај пациенти со напреднати цврсти тумори, $AUC_{0-\infty}$ во состојба на steady-state е дозно-пропорционална во опсег од 5 до 10 mg дневна доза. Состојба на steady-state е постигната во рок од две недели. Стах е дозно-пропорционален помеѓу 5 и 10 mg. T_{max} се јавува 1 до 2 часа по дозирањето. Постои значајна корелација помеѓу $AUC_{0-\infty}$ и концентрациите во steady-state пред дозирањето.

Посебни популациони групи

Хепатално оштетување

Просечната вредност на AUC на everolimus кај 8 субјекти со умерено хепатално оштетување (Child-Pugh класа Б) била два пати над таа најдена кај 8 субјекти со нормална хепатална функција. AUC позитивно корелирал со серумските концентрации на билирубин и со продолжување на протромбинското време и негативно корелирал со серумската концентрација на албумини. Влијанието на тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класа С) врз фармакокинетиката на everolimus не е проценета (види дел 4.2 и 4.4).

Бубрежно оштетување

Во популациона фармакокинетска анализа на 170 пациенти со напреднати цврсти тумори, не е забележано значајно влијание на клиренсот на креатинин (25-178 мл/мин) врз CL/F на everolimus. Пост-трансплантационо оштетување на бубрезите (клиренс на креатинин во опсег од 11-107 мл/мин), не влијаело на фармакокинетиката на everolimus кај трансплантирани пациенти.

Постари пациенти

Во популациона фармакокинетска евалуација кај пациенти со карцином, не е забележано значајно влијание на возраста (27-85 години) врз клиренсот на everolimus.

Етничка припадност

Клиренсот (CL/F) е сличен и кај Јапонците и пациенти од бела раса со карциноми со слични функции на црниот дроб. Врз основа на анализа од популациона фармакокинетика, оралниот клиренс (CL/F) е во просек за 20% повисок кај трансплантирани пациенти од црната раса.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Претклиничкиот безбедносен профил на everolimus е разгледуван кај глувци, стаорци, морски прасиња, мајмуни и зајаци. Главните целни органи биле машкиот и женскиот репродуктивен систем (тестикуларна тубуларна дегенерација, намалена содржина на сперматозоидите во епидидимисот и атрофија на утерусот) во повеќето специеси; белите дробови (зголемен број на алвеоларни макрофаги) кај стаорци и глувци, панкреас (дегранулација и вакуолизација на егзокрините клетки кај мајмуни и морски прасиња, односно, дегенерација на клетки од панкреасот кај мајмуни), и очите (опатитет на предната лентикуларна линија) само кај стаорци. Мали промени на бубрезите се забележани кај стаорците (егзацербација на возраст-



поврзан липофусцин во тубуларниот епител, појачување на хидронефрозата) и глувците (егзацербација на заднински лезии). Нема никаква индикација за токсичност на бубрезите кај мајмуни или морски прасиња.

Everolimus спонтано ги егзацерира заднинските заболувања (хроничен миокардитис кај стаорци, Coxsackie вирус инфекција на плазмата и срцето кај мајмуни, кокцидеална инфестација на гастроинтестиналниот тракт кај морски прасиња, лезии на кожата кај глувците и мајмуните). Овие наоди обично се забележани при нивоа на системска експозиција во рамките на опсегот на терапевтска изложеност или над, со исклучок на наодите кај стаорци, кои се јавиле под терапевтска изложеност како резултат на висока дистрибуција во ткивата.

Во студии за машката плодност кај стаорци, морфологијата на тестисите била под влијание со 0,5 mg/kg и над, и мотилитетот на спермата, бројот на сперматозонди, и плазматските нивоа на тестостерон се намалени при доза од 5 mg/kg, која е во рамките на опсегот на терапевтска изложеност, и која може да предизвика намалување на машката плодност. Нема докази за реверзибилност. Плодноста кај женките не е засегната, но everolimus ја преминува плацентата и е токсичен за плодот. Кај стаорци, everolimus предизвикал ембрионална/фетотоксичност при системска експозиција под терапевтските нивоа. Ова се манифестира како смртност и намалување на феталната тежина. Инциденцата на скелетни варијации и малформации (на пр. стернална пукнатина) била зголемена при 0,3 и 0,9 mg/kg. Кај зајаци, ембриотоксичноста била евидентна во зголемување на доцните ресорпции.

Студиите на генотоксичност покажале дека нема докази за кластогена или мутагена активност. Администрација на everolimus до 2 години не покажува било каков онкоген потенцијал кај глувци и стаорци со примена и на највисоките дози, кои одговараат на 3,9 и 0,2 пати над проценетата клиничката експозиција.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

Butylated hydroxytoluene (E321), Magnesium stearate, Lactose monohydrate, Hypromellose, Crospovidone type A, Lactose anhydrous

6.2 Инкомпатибилности

Не е достапно.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 25°C заштитено од светло и влага.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

Алуминиум/полиамид/алуминиум/PVC блистер кој содржи 10 таблети.
Пакување кое содржи 30 таблети.

6.6 инструкции за употреба и ракување

Нема податоци.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Производител: Novartis Pharma Stein, Швајцарија

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет: Novartis Pharma Servoces Inc.

Претставништво – Скопје, бул. Партизански одреди 15А/2-14, Скопје

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

