

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Afinitor 10 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg ewerolimusu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletka zawiera 297 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem "UHE" na jednej stronie i nadrukiem "NVR" na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Afinitor powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę (patrz także punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh), dawkę należy zmniejszyć do 5 mg na dobę. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ewerolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh). W związku z tym, nie zaleca się stosowania ewerolimusu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez (patrz punkt 5.2). Afinitor w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) opisano u 12% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu ustąpienia objawów. Wskazane może być podawanie kortykosteroidów. Można ponownie rozpocząć podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Afinitor, a do czasu ustąpienia objawów może być wskazane podawanie kortykosteroidów. Podawanie produktu leczniczego Afinitor w dawce 5 mg na dobę można ponownie rozpocząć w zależności od stanu danego pacjenta.

Zakażenia

Afinitor ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia, bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowi, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących Afinitor występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Afinitor, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Afinitor.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń) (patrz punkt 4.3).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol lub wodę utlenioną, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego (patrz punkt 4.5).

Badania laboratoryjne

Czynność nerek

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN) i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy i lipidów we krwi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki hiperglikemii, hiperlipidemii i hipertriglicerydemii (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor.

Parametry hematologiczne

W badaniach klinicznych zgłaszano zmniejszenie stężeń hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania **umiarkowanych** inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z **silnymi** inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu (patrz punkt 4.5). Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i **silnych** inhibitorów nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Afinitor nie powinien być podawany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach *in vitro* ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

W Tabeli 1 poniżej przedstawiono zarówno znane, jak i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi inhibitorami i induktorami CYP3A4 i PgP.

Inhibitory CYP3A4 i PgP zwiększające stężenie ewerolimusu

Substancje będące inhibitorami CYP3A4 lub PgP mogą zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez spowolnienie jego metabolizmu lub przenikanie ewerolimusu z komórek jelita.

Induktory CYP3A4 i PgP zmniejszające stężenie ewerolimusu

Substancje będące induktorami CYP3A4 i PgP mogą zmniejszać stężenie ewerolimusu we krwi poprzez przyspieszenie jego metabolizmu lub nasilenie przenikania ewerolimusu z komórek jelita.

Tabela 1 Wpływ innych substancji czynnych na ewerolimus

Substancja czynna i rodzaj interakcji	Interakcja – Zmiana AUC/C _{max} Ewerolimusu Stosunek średnich geometrycznych (obserwowany zakres)	Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego
Silne inhibitory CYP3A4/PgP		
Ketokonazol	AUC ↑15,3-krotnie (zakres 11,2-22,5) C _{max} ↑4,1-krotnie (zakres 2,6-7,0)	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i silnych inhibitorów nie jest zalecane.
Itrakonazol, posakonazol, worikonazol	Nie badano. Należy spodziewać się dużego wzrostu stężenia ewerolimusu.	
Telitromycyna, klarytromycyna		
Nefazodon		
Rytonawir, atazanawir, sakwinawir, darunawir, indinawir, nelfinawir		
Umiarkowane inhibitory CYP3A4/PgP		
Erytromycyna	AUC ↑4,4-krotnie (zakres 2,0-12,6) C _{max} ↑2,0-krotnie (zakres 0,9-3,5)	Należy zachować ostrożność, kiedy nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 lub PgP. U pacjentów wymagających jednoczesnego podania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 lub PgP, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 5 mg na dobę lub 5 mg co drugi dzień. Nie ma danych klinicznych dotyczących takiego dostosowania dawkowania. W związku z różnicami pomiędzy pacjentami, zalecane dostosowanie dawkowania może nie być optymalne dla wszystkich pacjentów, dlatego też zaleca się ścisłą obserwację działań niepożądanych.
Werapamil	AUC ↑3,5-krotnie (zakres 2,2-6,3) C _{max} ↑2,3-krotnie (zakres 1,3-3,8)	
Cyklosporyna, doustnie	AUC ↑2,7-krotnie (zakres 1,5-4,7) C _{max} ↑1,8-krotnie (zakres 1,3-2,6)	
Flukonazol	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Diltiazem		
Amprenawir, fosamprenawir	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC.	
Sok grejpfrutowy lub inne pokarmy wpływające na CYP3A4/PgP	Nie badano. Przewidywany wzrost AUC (znaczne zróżnicowanie wpływu).	Należy unikać jednoczesnego leczenia.

Silne induktory CYP3A4/PgP		
Ryfampicyna	AUC ↓63% (zakres 0-80%) C _{max} ↓58% (zakres 10-70%)	Należy unikać równoczesnego podawania produktu leczniczego Afinitor z silnymi induktorami CYP3A4. Jeśli u pacjenta konieczne jest podanie produktu leczniczego Afinitor z silnym induktorem CYP3A4 należy rozważyć zwiększenie dawki produktu leczniczego Afinitor z 10 mg/dobę nawet do 20 mg/dobę, etapami co 5 mg, podawanej w 4 i 8 dniu następującej po podaniu induktora. Przewiduje się, że taka dawka produktu leczniczego Afinitor spowoduje modyfikację AUC do zakresu wielkości obserwowanych bez podawania induktorów CYP3A4. Brak jest jednak danych klinicznych dotyczących takiej modyfikacji dawkowania. W razie przerwania leczenia induktorem CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Afinitor należy zmniejszyć do wielkości sprzed skojarzonego leczenia.
Kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon, prednizolon)	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Efawirenz, newirapina	Nie badano. Przewidywane zmniejszenie AUC.	
Dziurawiec (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Nie badano. Przewidywane duże zmniejszenie stężenia ewerolimusu.	Podczas leczenia produktem leczniczym Afinitor nie należy stosować preparatów zawierających dziurawiec.

Leki, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem ewerolimusu

Na podstawie badań *in vitro* stężenia ogólnoustrojowe uzyskane po podaniu doustnych dawek w wysokości 10 mg na dobę nie powinny spowodować zahamowania aktywności PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Nie można jednak wykluczyć zahamowania CYP3A4 i PgP w jelicie; dlatego ewerolimus może wpływać na dostępność biologiczną jednocześnie stosowanych leków będących substratami CYP3A4 i (lub) PgP.

Szczepienia

W trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor odpowiedź immunologiczna na szczepienie może być zmieniona i dlatego szczepionka może być mniej skuteczna. Należy unikać stosowania żywych szczepionek w czasie podawania produktu leczniczego Afinitor (patrz punkt 4.4). Przykłady żywych szczepionek to: donosowa szczepionka przeciw grypie, szczepionki przeciw odrze, nagminnemu zapaleniu przyusznic, różyczce, doustna szczepionka przeciw polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*, szczepionka przeciw gruźlicy), przeciw żółtej febrze, ospie wietrznej i szczepionki przeciw durowi brzuszemu TY21.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Na podstawie obserwacji poza badaniami klinicznymi stwierdza się możliwość wystąpienia zmniejszenia płodności mężczyzn w trakcie podawania ewerolimusu (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie przyjmowania ewerolimusu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania ewerolimus u kobiet w ciąży, lub dane te są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się podawania ewerolimus kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Laktacja

Brak jest danych na temat przenikania ewerolimus do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka. Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Afinitor będą odczuwać zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Dane przedstawione niżej pochodzą z randomizowanego badania III fazy, w którym pacjentów z rakiem nerkowopochodnym z przerzutami leczono ewerolimusem (n=274) i placebo (n=137) w leczeniu raka nerkowopochodnego z przerzutami. W sumie ewerolimus podawano 165 pacjentom w dawce 10 mg/dobę przez ≥ 4 miesiące. Mediana wieku pacjentów wyniosła 61 lat (zakres 27-85 lat).

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$) to: zmniejszenie stężenia limfocytów, zwiększenie stężenia glukozy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie stężenia fosforanów, zwiększenie stężenia cholesterolu, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie i zapalenie płuc.

Średni czas trwania badania ze ślepą próbą wyniósł 141 dni (zakres 19-451) dla pacjentów przyjmujących Afinitor i 60 dni (zakres 21-295) dla osób przyjmujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 7% i 0% dla grupy przyjmującej produkt leczniczy Afinitor i placebo. Nasilenie większości działań niepożądanych to stopnie 1 lub 2.

Tabela 2 pokazuje częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę. Działania niepożądane wymienione w Tabeli 2 zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działanie niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	Zakażenia ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Zmniejszenie liczby limfocytów ^b , zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^b , zmniejszenie liczby płytek krwi ^b , zmniejszenie liczby neutrofili ^b
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nie znana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia glukozy ^b , zwiększenie stężenia cholesterolu ^b , zwiększenie stężenia triglicerydów ^b , zmniejszenie stężenia fosforanów ^b , brak łaknienia
Często	Odwodnienie
Niezbyt często	Rozwinięcie się cukrzycy
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia smaku
Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie
Niezbyt często	Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zapalenie płuc ^c , duszność, krwawienie z nosa, kaszel
Często	Krwioplucie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości
Często	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, utrudnienia połykania, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^b , zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^b
Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny ^b
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, suchość skóry, świąd
Często	Zespół ręk-stop, rumień, złuszczenie skóry, zmiany w obrębie paznokci, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny ^b
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy
Często	Ból w klatce piersiowej, gorączka
Niezbyt często	Utrudnione gojenie się ran

Badania diagnostyczne	
Często	Zmniejszenie masy ciała
a	W tym wszystkie zdarzenia uwzględnione w klasyfikacji “zakażenia i zarażenia pasożytnicze” (takie jak zapalenie płuc, posocznica i zakażenia oportunistyczne [np. aspergiloza i kandydoza (patrz także punkt 4.4)])
b	Częstość ustalona na podstawie ilości występowania nieprawidłowych wartości w badaniach laboratoryjnych (jako część rutynowych badań laboratoryjnych)
c	W tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych
d	W tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka

Informacje pochodzące z pozostałych badań klinicznych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu.

Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10

Mechanizm działania

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy, z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano podawanie ewerolimusu w dawce 10 mg/dobę i placebo, w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym pacjentów raka nerkowokomórkowego z przerzutami, u których nastąpił postęp choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR-TKI, vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor), (sunitynibem, sorafenibem lub zarówno sunitynibem, jak i sorafenibem). Dozwolone było również wcześniejsze leczenie bewacyzumabem i interferonem alfa. Pacjentów stratyfikowano według skali prognostycznej Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – MSKCC (rokowanie dobre – pośrednie – niekorzystne) i według rodzaju przebytego leczenia przeciwnowotworowego (1 lub 2 leki z grupy VEGFR-TKI).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby, oceniane na podstawie kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych) i które oceniano w ogólnym, niezależnym przeglądzie ze ślepą próbą. Drugorzędowe punkty końcowe badania to bezpieczeństwo stosowania, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie, przeżywalność całkowita, objawy związane z chorobą i jakość życia. Po potwierdzonej radiologicznie progresji choroby badacz mógł ujawnić przynależność pacjenta do grupy: pacjentom, którzy zostali randomizowani do grupy przyjmującej placebo, mogło być zaoferowane leczenie ewerolimusem w dawce 10 mg/dobę. Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (ang. Independent Data Monitoring Committee) zaleciła zakończenie badań w czasie drugiej analizy w trakcie trwania badania, gdyż osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy.

Ogółem, 416 pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej Afinitor (n=277) lub placebo (n=139). Pacjenci byli odpowiednio dobrani pod względem demograficznym (zbiorcza mediana wieku: 61 lat; zakres 27-85, 78% mężczyzn, 88% rasy białej, liczba wcześniejszych terapii VEGFR-TKI: [1-74%, 2-26%]).

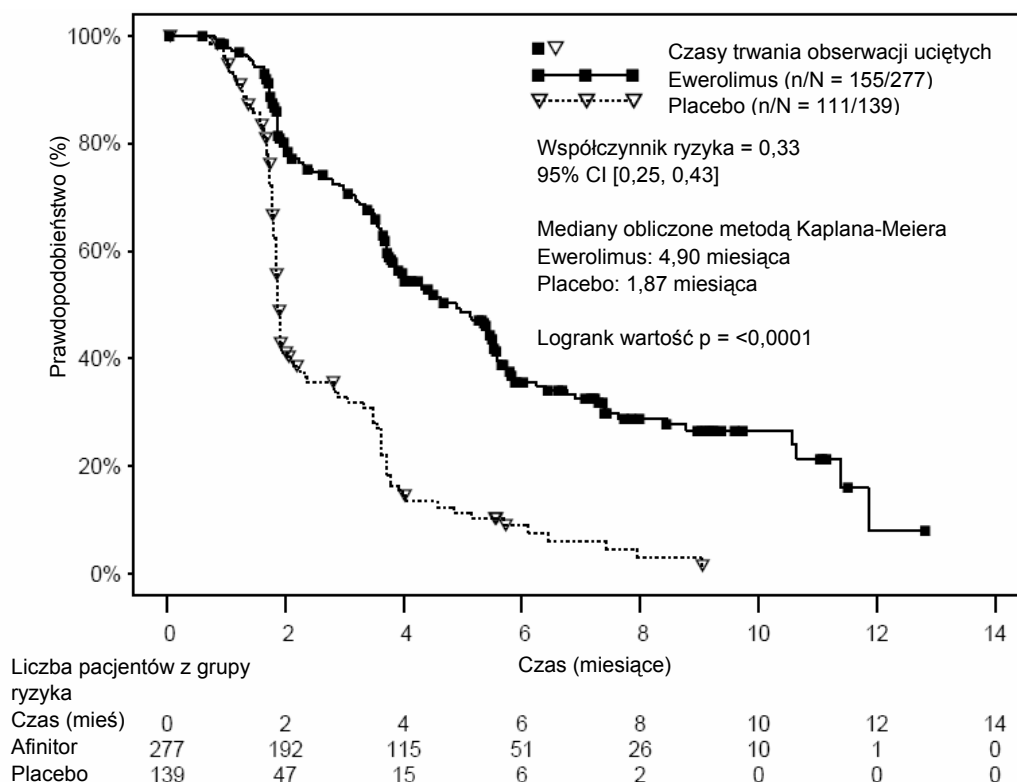
Afinitor wykazał przewagę w porównaniu do placebo, jeśli chodzi o pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli przeżywalność bez progresji choroby, ze statystycznie istotnym 67% zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub śmierci (patrz Tabela 3 i Rycina 1).

Tabela 3 Wyniki przeżywalności bez progresji choroby

Populacja	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Współczynnik ryzyka (95%CI)	Wartość p
		Średni czas przeżycia bez progresji (miesiące) (95% CI)			
Analiza pierwszorzędowa					
Cała (ogólna niezależna analiza zaślepionej grupy pacjentów)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analizy wspomagające/czułości					
Cała (przeglądy częściowe dokonane przez badaczy)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
Skala prognostyczna MSKCC (zaślepienie niezależne przeglądy dokonane centralnie)					
Małe ryzyko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Umiarkowane ryzyko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Duże ryzyko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a Logarytmiczny test rang z warstwowym doбором prób

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera przeżywalności bez postępu choroby



Wskaźniki przeżywalności bez progresji choroby w okresie sześciu miesięcy wyniosły 36% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Afinitor w porównaniu z 9% w grupie przyjmującej placebo.

Potwierdzoną odpowiedź obiektywną zaobserwowano u 5 pacjentów (2%) przyjmujących Afinitor, podczas gdy nie zaobserwowano jej w ogóle w grupie przyjmującej placebo. Tym samym, przeżywalność bez progresji choroby dotyczy głównie populacji z ustabilizowaną chorobą (odpowiadającej 67% grupy przyjmującej Afinitor).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w przeżywalności ogólnej (współczynnik ryzyka 0,87; przedział ufności: 0,65–1,17; p=0,177). Po stwierdzeniu progresji choroby i podaniu produktu leczniczego Afinitor pacjentom przydzielonym pierwotnie do grupy placebo, wykazano brak różnic w ogólnej przeżywalności związanych z rodzajem leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z produktem leczniczym Afinitor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rakiem nerkowokomórkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia szczytowych wartości stężeń ewerolimusu C_{max} po podaniu doustnym w dawce 5 mg lub 10 mg na czczo lub z lekkim posiłkiem beztłuszczowym wynosiła 1 godzinę. Wartość C_{max} jest proporcjonalna do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg. Ewerolimus jest substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP.

Wpływ pokarmu:

U zdrowych pacjentów, pokarmy bogate w tłuszcze zmniejszały ogólnoustrojową ekspozycję na Afinitor w dawce 10 mg (mierzoną wartością pola pod krzywą stężenia, AUC) o 22%, a maksymalne stężenie w osoczu C_{\max} o 54%. Pokarmy ubogie w tłuszcze zmniejszały AUC o 32%, a C_{\max} o 42%. Mimo to, jedzenie nie miało wyraźnego wpływu na profil zależności stężenia od czasu po fazie wchłaniania.

Dystrybucja

Stosunek stężenia ewerolimusy w krwi do stężenia w osoczu, zależny od stężenia w zakresie dawek od 5 do 5 000 ng/ml, wyniósł od 17% do 73%. Około 20% stężenia ewerolimusy w krwi pełnej zawiera się w osoczu pacjentów z rakiem leczonych produktem leczniczym Afinitor w dawce 10 mg/dobę. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 74% zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, objętość dystrybucji V_d wyniosła 191 l dla kompartmentu centralnego i 517 l dla kompartmentu obwodowego.

Metabolizm

Ewerolimus jest substratem CYP3A4 i PgP. Po podaniu doustnym, ewerolimus jest głównym związkiem obecnym we krwi. W ludzkiej krwi zidentyfikowano sześć głównych metabolitów substancji ewerolimus, m.in. trzy monohydroksylowe pochodne ewerolimusy, dwa produkty hydrolityczne z otwartymi łańcuchami i postać ewerolimusy sprzężonego z fosfatydylocholiną. Wymienione metabolity wykryto również u zwierząt w badaniach toksyczności. Wykazywały one aktywność około 100 razy mniejszą niż ewerolimus. W związku z tym, uważa się, że ewerolimus jest głównie odpowiedzialny za całą farmakologiczną aktywność ewerolimusy.

Eliminacja

Średni klirens pozorny ewerolimusy po podaniu dawki 10 mg/dobę u pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym wyniósł 24,5 l/h. Średni okres półtrwania ewerolimusy wynosi około 30 godzin.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wydalania ewerolimusy u pacjentów z rakiem, jednak dostępne są dane z badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów po przeszczepach. Po podaniu jednej dawki ewerolimusy znakowanego izotopowo w połączeniu z cylosporyną 80% radioaktywnej substancji znaleziono w kale, a 5% zostało wydalone z moczem. W moczu i kale nie wykryto leku w postaci niezmienionej.

Właściwości farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym

Po podaniu ewerolimusy pacjentom z zaawansowanymi guzami litymi $AUC_{0-\gamma}$ w stanie stacjonarnym było proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 5 mg do 10 mg na dobę. Stan stacjonarny osiągnęto w ciągu dwóch tygodni. Wartości C_{\max} są proporcjonalne do dawki w zakresie od 5 mg do 10 mg. T_{\max} występuje od 1 do 2 godzin po podaniu. Stwierdzono znaczącą korelację pomiędzy $AUC_{0-\gamma}$ oraz minimalnym stężeniem w stanie stacjonarnym, przed podaniem kolejnej dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Średnia AUC ewerolimusy u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) była dwukrotnie większa niż średnia u 8 badanych z niezaburzoną czynnością wątroby. Obserwowano dodatnią korelację pomiędzy krzywą AUC a stężeniem bilirubiny w surowicy i wydłużeniem czasu protrombinowego, oraz ujemną korelację ze stężeniem albumin w surowicy. Nie badano właściwości farmakokinetycznych ewerolimusy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej przeprowadzonej u 170 pacjentów z zaawansowanym rakiem litym nie wykryto znaczącego wpływu klirensu kreatyniny (25-178 ml/min) na klirens ewerolimus. Zaburzenia czynności nerek po przeszczepie (klirens kreatyniny w zakresie 11-107 ml/min) nie wpływały na właściwości farmakokinetyczne ewerolimus u pacjentów po przebytych przeszczepie.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z rakiem nie wykryto znaczącego wpływu wieku (27-85 lat) na klirens ewerolimus podanego doustnie.

Przynależność etniczna

Klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest podobny u pacjentów pochodzenia japońskiego i pacjentów rasy białej z podobną czynnością wątroby. W analizie właściwości farmakokinetycznych wykazano, że klirens po podaniu doustnym (CL/F) jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa ewerolimus oceniano u myszy, szczurów, miniaturowych świń, małp i królików. Głównymi narządami docelowymi były układy rozrodcze samców i samic (zwyrodnieniowe zmiany w jądrach, zmniejszona zawartość plemników w najądrzach i zanik macicy) u kilku gatunków; płuca (zwiększona liczba makrofagów w pęcherzykach płucnych) szczurów i myszy; trzustka (degranulacja i wakuolizacja komórek zewnątrzwydzielniczych odpowiednio u małp i świń miniaturowych oraz zwyrodnienie komórek Langerhansa u małp) oraz oczy (zmętnienia przednich szwów soczewki) - tylko u szczurów. U szczurów (nasilenie powstawania lipofuscyny wraz z wiekiem w nabłonku cewek nerkowych zwiększa się w wodonerczu) i u myszy (zaostrenie stanu wcześniej istniejących zmian) zaobserwowano nieznaczne zmiany w obrębie nerek. Nie obserwowano toksyczności w obrębie nerek u małp i miniaturowych świń.

Ewerolimus wydaje się zaostrzać stan chorób współistniejących (przewlekłe zapalenie mięśnia sercowego u szczurów, zakażenie osocza i serca wirusem Cocksackie u małp, zakażenie żołądka i jelit miniaturowych świń kokcydiami, zmiany skórne u myszy i małp). Opisane wyżej przypadki obserwowano na ogół przy ekspozycji ogólnoustrojowej w zakresie dawek terapeutycznych lub powyżej tego zakresu, poza przypadkami u szczurów, które wystąpiły poniżej dawek terapeutycznych ze względu na wysoką dystrybucję wewnątrz tkanek.

W badaniu płodności samców szczurów, morfologia jąder była zmieniona przy dawce 0,5 mg/kg mc. i większej; przy 5 mg/kg mc. zmniejszona była ruchliwość plemników, liczba plemników, stężenie testosteronu w osoczu. Dawki te mieszczą się w zakresie terapeutycznym i ograniczają płodność samców. Udowodniono odwracalność tego stanu. Pomimo, że ewerolimus nie wykazywał wpływu na płodność samic, przenikał przez łożysko i wykazywał działanie toksyczne na płód. U szczurów ewerolimus wykazywał toksyczność dla embrionu i płodu przy ekspozycji ogólnoustrojowej poniżej zakresu terapeutycznego, co odzwierciedlała śmiertelność i zmniejszona masa płodów. Ryzyko wystąpienia zmian szkieletowych i wad wrodzonych (np. rozszczepu mostka) wzrosło przy dawce 0,3 i 0,9 mg/kg mc. U królików działanie toksyczne na embriony objawiało się zwiększeniem późnych resorpcji.

W badaniach genotoksyczności spełniających kryteria zakończenia badań w związku z genotoksycznością nie zaobserwowano działania klastogennego i mutagennego. Podawanie ewerolimus myszom i szczurom przez okres do 2 lat nie spowodowało działania rakotwórczego nawet przy najwyższych dawkach, będących odpowiednio 4,3 i 0,2 razy większe od szacowanej ekspozycji u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Butylowany hydroksytoluen (E321)
Stearynian magnezu
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Krospowidon typu A
Laktoza bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z aluminium/poliamidu/aluminium/PCW zawierający 10 tabletek.

Opakowania zawierające 10, 30, 60 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/538/004
EU/1/09/538/005
EU/1/09/538/006
EU/1/09/538/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

03.08.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>