

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Afinitor[®], 5 mg, tablete

Afinitor[®], 10 mg, tablete

INN: everolimus

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Afinitor, tablete, 5 mg:

Jedna tableta sadrži 5 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna tableta sadrži 149 mg laktoze.

Afinitor, tablete, 10 mg:

Jedna tableta sadrži 10 mg everolimusa.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna tableta sadrži 297 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Afinitor, tablete, 5 mg: bela do slabo žuta izdužena tableta dužine oko 12,1 mm i širine oko 4,9 mm, fasetiranih ivica, bez podeone crte, glatkih površina sa utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i oznakom „5“ na drugoj strani.

Afinitor, tablete, 10 mg: bela do slabo žuta izdužena tableta dužine oko 15,1 mm i širine oko 6,0 mm, fasetiranih ivica, bez podeone crte, glatkih površina sa utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i oznakom „UHE“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hormon-receptor pozitivni uznapredovali karcinom dojke

Lek Afinitor je indikovano za terapiju hormon-receptor pozitivnog, HER2/neu negativnog uznapredovalog karcinoma dojke, u kombinaciji sa eksemestanom, kod postmenopausalnih žena bez simptomatske visceralne bolesti nakon recidiva ili progresije do kojih je došlo nakon primene nesteroidnog inhibitora aromataze.

Neuroendokrini tumori pankreasnog porekla

Lek Afinitor je indikovano za terapiju neresektabilnih ili metastatskih, dobro ili umereno diferenciranih neuroendokrinih tumora pankreasnog porekla kod odraslih osoba sa progresivnom bolešću.

Neuroendokrini tumori gastrointestinalnog ili plućnog porekla

Lek Afinitor je indikovano za terapiju neresektabilnih ili metastatskih, dobro diferenciranih (gradusa 1 ili 2) nefunkcionalnih neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog ili plućnog porekla kod odraslih osoba sa progresivnom bolešću (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Karcinom bubrežnih ćelija

Lek Afinitor je indikovano za terapiju pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija, kod kojih je bolest progredirala tokom ili posle VEGF ciljane terapije.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Afinitor treba da započne i nadgleda lekar sa iskustvom u terapiji karcinoma.

Doziranje

Lek Afinitor je dostupan u obliku tableta, 5mg i 10mg. Lek Afinitor 2, 5mg, tablete, nema dozvolu za promet (nije registrovan) u Republici Srbiji.

Preporučena doza je 10 mg everolimusa jednom dnevno. Terapiju treba nastaviti sve dok postoji klinička korist ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost.

Ako se jedna doza propusti, pacijent ne treba da uzima dodatnu dozu, već treba da uzme narednu propisanu dozu u običajeno vreme.

Prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija

Zbrinjavanje teških i/ili nepodnošljivih suspektnih neželjenih reakcija može zahtevati smanjenje i/ili privremeni prekid terapije lekom Afinitor. Za neželjene reakcije gradusa 1, prilagođavanje doze nije potrebno. Ako je potrebno smanjivanje doze, preporučuje se primena doze od 5 mg dnevno, pri čemu doza ne sme da bude manja od 5 mg dnevno.

Tabela 1 sadrži preporuke za prilagođavanje doze za različite neželjene reakcije (videti takođe odeljak 4.4.)

Tabela 1. Preporuke za podešavanje doze leka Afinitor

Neželjene reakcije	Težina¹	Prilagođavanje doze leka Afinitor
Neinfektivni pneumonitis	Gradus 2	Razmotriti prekid terapije do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 1 . Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno. Prekinite terapiju ukoliko se ne desi oporavak u roku od 4 nedelje.
	Gradus 3	Prekinite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 1 . Uzmite u obzir mogućnost ponovnog uvođenja terapije u dozi od 5 mg dnevno. Ukoliko se ponovo pojavi toksičnost gradusa 3, uzmite u obzir prekidanje terapije.
	Gradus 4	Obustavite terapiju.
Stomatitis	Gradus 2	Privremeno prekinite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 1 . Ponovno uvođenje terapije u istoj dozi. Ako se ponovo javi stomatitis gradusa 2, prekinite terapiju do poboljšanja stanja do gradusa ≤ 1 . Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno.
	Gradus 3	Privremeno prekinite terapiju do poboljšanja do gradusa ≤ 1 . Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno.

	Gradus 4	Obustavite terapiju.
Ostale nehematološke toksičnosti (isključujući metaboličke događaje)	Gradus 2	Ukoliko je toksičnost podnošljiva, nije potrebno podešavanje doze. Ukoliko toksičnost postane nepodnošljiva, privremeno prekinite terapiju do poboljšanja do gradusa ≤ 1 . Ponovno uvođenje terapije u istoj dozi. Ukoliko se ponovo pojavi toksičnost gradusa 2, prekinite terapiju do poboljšanja stanja do gradusa ≤ 1 . Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno.
	Gradus 3	Privremeno prekinite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 1 . Uzmite u obzir mogućnost ponovnog uvođenja terapije u dozi od 5 mg dnevno. Ukoliko se ponovo pojavi toksičnost gradusa 3, uzmite u obzir prekidanje terapije.
	Gradus 4	Obustavite terapiju.
Metabolički događaji (npr. hiperglikemija, dislipidemija)	Gradus 2	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Gradus 3	Privremeno prekinite terapiju. Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno.
	Gradus 4	Obustavite terapiju.
Trombocitopenija	Gradus 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/L$)	Privremeno obustavite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Ponovno uvođenje terapije u istoj dozi.
	Gradus 3 i 4 ($<50 \times 10^9/L$)	Privremeno prekinite terapiju lekom do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/L$). Ponovno terapija u dozi od 5 mg dnevno.
Neutropenija	Gradus 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$)	Nije potrebno prilagođavanje doze.
	Gradus 3 ($<1, \geq 0,5 \times 10^9/L$)	Privremeno prekinite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Ponovno uvođenje terapije u istoj dozi
	Gradus 4 ($<0,5 \times 10^9/L$)	Privremeno prekinite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/L$). Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno.
Febrilna neutropenija	Gradus 3	Privremeno prekinite terapiju do poboljšanja simptoma do gradusa ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/L$) i povlačenja groznice. Ponovno uvođenje terapije u dozi od 5 mg dnevno.
	Gradus 4	Obustavite terapiju.
¹ Gradacija je izvršena na osnovu kriterijuma terminologije za neželjena dejstva Nacionalnog Instituta za kancer (NCI) (CTCAE) v 3.0		

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

- Blago oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A) - preporučena doza je 7,5 mg dnevno.
- Umereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B) - preporučena doza je 5 mg dnevno
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) – lek Afinitor se jedino preporučuje ako željena korist od terapije prevazilazi potencijalni rizik. U ovom slučaju, ne sme se prekoračiti doza od 2,5 mg dnevno.

Potrebno je prilagoditi dozu ako se hepatski status pacijenta (*Child-Pugh*) menja tokom terapije (videti takođe odeljke 4.2 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene leka Afinitor kod dece uzrasta od 0 do 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način upotrebe

Lek Afinitor treba uzimati oralno, jednom dnevno, u isto vreme svakog dana, dosledno, sa ili bez hrane (videti odeljak 5.2). Lek Afinitor tablete treba progutati cele, sa čašom vode. Tablete ne treba žvakati ili mrviti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge derivate rapamicina ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neinfektivni pneumonitis

Neinfektivni pneumonitis je efekat klase derivata rapamicina, uključujući everolimus. Neinfektivni pneumonitis (uključujući i intersticijalnu bolest pluća) je često prijavljivan kod pacijenata koji su uzimali lek Afinitor (videti odeljak 4.8). Neki slučajevi su bili teški, a u retkim slučajevima dolazilo je i do smrtnog ishoda. Dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa treba uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih se javе nespecifični respiratorni znaci i simptomi kao što su hipoksija, pleuralna efuzija, kašalj ili dispneja, kao i kod kojih su odgovarajućim ispitivanjima isključene infekcije, nove neoplazme i drugi nemedicinski uzroci. Pri diferencijalnoj dijagnozi neinfektivnog pneumonitisa treba isključiti oportunističke infekcije kao što je pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) - PJP ili PCP (videti donji podnaslov „Infekcije“). Pacijentima treba savetovati da odmah prijave lekaru pojavu novih ili pogoršanje postojećih respiratornih simptoma.

Pacijenti kod kojih se razviju radiološke promene koje upućuju na neinfektivni pneumonitis i kod kojih se ispolje blagi simptomi ili su bez simptoma, mogu da nastave terapiju lekom Afinitor bez prilagođavanja doze. Ako su simptomi umereni (gradus 2) ili teški (gradus 3), može biti indikovana primena kortikosteroida, dok se klinički simptomi ne povuku.

Kod pacijenata kod kojih je potrebna primena kortikosteroida za lečenje neinfektivnog pneumonitisa, može se razmotriti profilaksa pneumonije koju uzrokuje PJP ili PCP.

Infekcije

Everolimus ima imunosupresivna svojstva i može povećati sklonost/predispoziciju pacijenata prema bakterijskim, gljivičnim, virusnim ili protozoalnim infekcijama, uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim patogenima (videti odeljak 4.8). Lokalizovane i sistemske infekcije, uključujući pneumoniju, druge bakterijske infekcije, invazivne gljivične infekcije kao što su aspergiloza, kandidijaza, pneumonija koju uzrokuje PJP/ PCP i virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusnog hepatitisa B, opisane su kod pacijenata koji su uzimali lek Afinitor. Neke od ovih infekcija bile su teške (npr. dovodile su do sepse, insuficijencije pluća ili jetre) i ponekad smrtonosne.

Lekari i pacijenti treba da budu svesni povećanog rizika od razvoja infekcija tokom primene leka Afinitor. Prethodno postojeću infekciju treba adekvatno lečiti i potpuno izlečiti pre započinjanja terapije lekom Afinitor. Tokom uzimanja leka Afinitor, potrebno je biti na oprezu zbog mogućnosti pojave simptoma ili

znakova infekcije; u slučaju potvrde dijagnoze infekcije, odmah treba započeti adekvatnu terapiju i razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije lekom Afinitor.

Ako se postavi dijagnoza invazivne sistemske gljivične infekcije, terapiju lekom Afinitor treba odmah i trajno obustaviti i pacijenta lečiti odgovarajućom antifungalnom terapijom.

Kod pacijenata koji su primali everolimus, prijavljeni su slučajevi pneumonije koju uzrokuje PJP/PCP, ponekad sa smrtnim ishodom. PJP/PCP se može povezati sa istovremenom primenom kortikosteroida ili drugih imunosupresiva. U slučaju istovremene primene kortikosteroida ili drugih imunosupresiva, potrebno je razmotriti profilaksu PJP/PCP.

Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti koje se manifestuju simptomima koji uključuju, ali nisu ograničeni samo na anafilaksu, dispneju, crvenilo, bol u grudima ili angioedem (tj. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornih poremećaja) zapažene su kod pacijenata koji su primali everolimus (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju ACE-inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (videti odeljak 4.5).

Stomatitis

Stomatitis, uključujući ulceracije u ustima i zapaljenje sluzokože usne duplje (mukozitis), najčešće je prijavljivana neželjena reakcija kod pacijenata koji su lečeni lekom Afinitor (videti odeljak 4.8). Stomatitis se najčešće javlja u toku prvih 8 nedelja terapije. Ispitivanje sprovedeno sa jednom grupom ispitanika, kod postmenopausalnih pacijentkinja obolelih od raka dojke lečenih lekom Afinitor (everolimus) zajedno sa eksemestanom, sugeriše da oralni rastvor kortikosteroida bez alkohola, primenjen tokom prvih 8 nedelja terapije kao sredstvo za ispiranje usta može da smanji učestalost i težinu stomatitisa (videti odeljak 5.1). Stoga, tretiranje stomatitisa može da uključi profilaktičku (kod odraslih) i/ili terapijsku primenu lokalne terapije, kao što je oralni rastvor kortikosteroida bez alkohola za ispiranje usta. Međutim, moraju se izbegavati proizvodi koji sadrže alkohol, vodonik peroksid, derivate joda i timijana, jer ona mogu dovesti do pogoršanja stanja. Preporučuje se praćenje i terapija gljivične infekcije, naročito kod pacijenata lečenih lekovima koji u svom sastavu sadrže kortikosteride. Antimikotike ne treba koristiti, osim ako nije dijagnostikovana gljivična infekcija (videti odeljak 4.5).

Insuficijencija bubrega

Zabeleženi su slučajevi insuficijencije bubrega (uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega), neki i sa smrtnim ishodom, kod pacijenata lečenih lekom Afinitor (videti odeljak 4.8). Treba pratiti funkciju bubrega, posebno kod pacijenata koji imaju dodatne faktore rizika koji bi dodatno mogli da oštete funkciju bubrega.

Laboratorijski testovi i praćenje

Funkcija bubrega

Prijavljeno je povećanje serumskog kreatinina, obično umereno i proteinurija (videti odeljak 4.8). Preporučuje se praćenje funkcije bubrega, uključujući merenja azota u krvi poreklom iz uree (BUN), proteina u urinu ili kreatinina u serumu, pre započinjanja terapije lekom Afinitor i periodično posle toga.

Glukoza u krvi

Prijavljena je hiperglikemija (videti odeljak 4.8). Preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u serumu natašte, pre započinjanja terapije lekom Afinitor i periodično posle toga. Preporučuje se češće praćenje kada se lek Afinitor istovremeno primenjuje sa drugim lekovima koji mogu izazvati hiperglikemiju. Kada je moguće, treba postići optimalnu kontrolu glikemije pre nego što pacijent započne terapiju lekom Afinitor.

Lipidi u krvi

Prijavljena je dislipidemija (uključujući hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju). Takođe se preporučuje praćenje nivoa holesterola i triglicerida u krvi pre početka terapije lekom Afinitor i periodično posle toga, kao i regulisanje ovih poremećaja odgovarajućom terapijom.

Hematološki parametri

Prijavljeno je sniženje vrednosti hemoglobina, broja limfocita, neutrofila i trombocita (videti odeljak 4.8). Preporučuje se kontrola kompletne krvne slike, pre započinjanja terapije lekom Afinitor i periodično posle toga.

Funkcionalni karcinoidni tumori

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, multicentričnoj studiji kod pacijenata sa funkcionalnim karcinoidnim tumorima, lek Afinitor primenjen istovremeno sa depo preparatom oktreotida upoređivan je sa primenom placeba i depo preparata oktreotida. U studiji nije postignut primarni parametar praćenja efikasnosti (preživljavanje bez progresije bolesti [PFS]) i preliminarna analiza ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) numerički je bila u korist grupe koja je primala placebo i depo preparat oktreotida. Stoga, bezbednost i efikasnost leka Afinitor kod pacijenata sa funkcionalnim karcinoidnim tumorima nije utvrđena.

Prognostički faktori neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog ili plućnog porekla

Kod pacijenata sa nefunkcionalnim gastrointestinalnim ili plućnim neuroendokrinim tumorima i dobrim početnim prognostičkim faktorima, npr. ileumom kao mestom primarnog tumora i normalnim vrednostima hromogranina A ili bez zahvaćenosti kostiju, potrebna je individualna procena koristi i rizika pre početka primene terapije lekom Afinitor. Ograničeni dokazi koristi PFS prijavljeni su u podgrupi pacijenata kod kojih je mesto primarnog tumora u ileumu (videti odeljak 5.1).

Interakcije

Mora se izbegavati istovremena primena leka Afinitor sa inhibitorima i induktorima izoenzima CYP3A4 i/ili efluksne pumpe P-glikoproteina (PgP). Ako se ne može izbeći istovremena primena umerenog inhibitora ili induktora CYP3A4 i/ili PgP, potrebno je razmotriti prilagođavanje doze leka Afinitor na osnovu predviđene vrednosti PIK (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa snažnim inhibitorima CYP3A4 dovodi do dramatičnog povećanja koncentracija everolimusa u plazmi (videti odeljak 4.5). Trenutno nema dovoljno podataka za davanje preporuke o doziranju u ovakvim situacijama. Prema tome, ne preporučuje se istovremena terapija lekom Afinitor i snažnim inhibitorima.

Potreban je oprez kada se lek Afinitor primenjuje u kombinaciji sa oralno primenjenim supstratima CYP3A4 koji imaju malu terapijsku širinu, zbog mogućih interakcija. Ako se lek Afinitor uzima sa oralno primenjenim supstratom CYP3A4 koji ima malu terapijsku širinu (npr. pimoziđ, terfenadin, astemizol, cisaprid, hinidin ili derivati ergot alkaloida), treba pažljivo pratiti pacijenta kako bi se uočile neželjene reakcije opisane u *informacijama o leku* koje se odnose na primenjeni peroralni supstrat CYP3A4 (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost everolimusu bila je povećana kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh A*), umerenim (*Child-Pugh B*) i teškim (*Child-Pugh C*) oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Lek Afinitor se može primeniti kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije jetre (*Child-Pugh C*), samo u slučaju kada potencijalna korist prevazilazi rizike (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Trenutno nema dostupnih podataka o kliničkoj bezbednosti i efikasnosti leka Afinitor na osnovu kojih bi se donele preporuke za prilagođavanje doze u cilju regulisanja neželjenih reakcija kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Vakcinacije

Primenu živih vakcina treba izbegavati tokom terapije lekom Afinitor (videti odeljak 4.5).

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Komplikacije kod zarastanja rana

Odloženo zarastanje rana je efekat klase derivata rapamicina, uključujući i everolimus. Stoga treba biti oprezan kada se lek Afinitor koristi neposredno pre ili posle hirurške intervencije.

Komplikacije nakon radijacione terapije

Ozbiljne i teške reakcije nakon radijacije (kao što su radijacioni ezofagitis, radijacioni pneumonitis i radijaciona oštećenja kože), uključujući smrtne ishode, bile su prijavljene kada je everolimus uziman tokom ili ubrzo nakon radijacione terapije. Zbog toga je potreban oprez na pojačanje radioterapijske toksičnosti kod pacijenata koji uzimaju everolimus u vremenskom periodu bliskom radijacionoj terapiji.

Dodatno je prijavljen radijacioni sindrom (engl. *radiation recall syndrome*, RRS) kod pacijenata koji su uzimali everolimus, a u prošlosti su primali radijacionu terapiju. U slučaju RRS, potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid primene everolimusa.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Everolimus je supstrat CYP3A4, kao i supstrat i umereni inhibitor PgP. Prema tome, resorpcija i posledična eliminacija everolimusa može biti pod uticajem lekova koji utiču na na CYP3A4 i/ili PgP. *In vitro*, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i mešoviti inhibitor CYP2D6.

Poznate i teoretske interakcije sa izabranim inhibitorima i induktorima CYP3A4 i PgP navedene su u tabeli ispod (tabela 2).

CYP3A4 i PgP inhibitori koji povećavaju koncentraciju everolimusa

Supstance koje inhibiraju CYP3A4 ili PgP, mogu da povećaju koncentracije everolimusa u krvi, tako što smanjuju metabolizam ili efluks everolimusa iz intestinalnih ćelija.

CYP3A4 i PgP induktori koji smanjuju koncentraciju everolimusa

Supstance koje indukuju CYP3A4 ili PgP mogu da smanje koncentracije everolimusa u krvi tako što povećavaju metabolizam ili efluks everolimusa iz intestinalnih ćelija.

Tabela 2. Dejstva drugih supstanci na everolimus

Aktivne supstance prema interakciji	Interakcija - promena PIK/ C_{max} everolimusa, geometrijskih sredina (zabeleženi raspon)	Preporuke kada se radi o istovremenoj primeni
Snažni inhibitori CYP3A4/PgP		
ketokonazol	PIK ↑15,3-puta (raspon 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-puta (raspon 2,6-7,0)	Ne preporučuje se istovremena terapija lekom Afinitor i snažnim inhibitorima.
ittrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Nije ispitivano. Očekuje se veliki porast koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Umereni inhibitori CYP3A4/PgP		
eritromicin	PIK ↑4,4-puta (raspon 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-puta (raspon 0,9-3,5)	Potreban je oprez, ako se ne može izbeći istovremena primena umerenih inhibitora CYP3A4 ili PgP. Ako je pacijentu neophodna istovremena primena umerenog inhibitora CYP3A4 ili PgP, može se razmotriti smanjenje doze leka Afinitor na 5 mg ili 2,5 mg dnevno. Međutim, nema kliničkih podataka sa ovim podešavanjem doze. Zbog varijabilnosti između ispitanika, preporučeno podešavanje doze ne mora biti optimalno za svakog pacijenta, tako da se preporučuje pažljivo praćenje neželjenih dejstava. Ako se prekine primena umerenog inhibitora, potrebno je uzeti u obzir period čišćenja organizma (<i>washout period</i>) od najmanje 2-3 dana (prosečno vreme eliminacije za najčešće korišćene umerene inhibitore) pre povratka doze everolimusa na dozu primenjivanu pre početka istovremene primene.
imatinib	PIK ↑3,7-puta C_{max} ↑2,2-puta	
verapamil	PIK ↑3,5-puta (raspon 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-puta (raspon 1,3-3,8)	
oralni ciklosporin	PIK ↑2,7-puta (raspon 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-puta (raspon 1,3-2,6)	
flukonazol	Nije ispitivano. Očekuje se	
diltiazem	povećana izloženost.	
dronedaron	Nije ispitano. Očekuje se povećana izloženost.	
amprenavir, fosamprenavir	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost	
sok od grejpfruta ili druga hrana koja utiče na CYP3A4/PgP	Nije ispitivano. Očekuje se povećana izloženost (široka varijabilnost efekata)	Kombinaciju treba izbegavati.
Snažni i umereni induktori CYP3A4		

rifampicin	PIK ↓63% (raspon 0-80%) C _{max} ↓ 58% (raspon 10-70%)	Potrebno je izbegavati istovremenu primenu snažnih induktora CYP3A4. Ako je pacijentu neophodna istovremena primena snažnog induktora
deksametazon	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	CYP3A4, treba razmotriti povećanje doze leka Afinitor sa 10 mg dnevno na 20 mg dnevno, u povećanjima od po 5 mg ili manje, koja se primenjuju 4. i 8. dana po uvođenju induktora. Predviđa se da će se ova doza leka Afinitor prilagoditi vrednostima PIK-a u rasponu koji je zapažen bez induktora. Međutim, nema kliničkih podataka sa ovakvim podešavanjima doze. Ako se terapija induktorom obustavi, potrebno je uzeti u obzir period čišćenja organizma od najmanje 3 do 5 dana (prihvatljivo vreme za značajno smanjenje indukcije enzima) pre povratka doze leka Afinitor na dozu korišćenu pre uvođenja istovremene primene.
karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
efavirenz, nevirapin	Nije ispitivano. Očekuje se smanjena izloženost.	
kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nije ispitivano. Očekuje se veliko smanjenje izloženosti	Preparate koji sadrže kantarion ne treba koristiti tokom terapije everolimusom

Lekovi čije koncentracije u plazmi everolimus može da promeni

Na osnovu *in vitro* rezultata, malo je verovatno da sistemske koncentracije postignute posle oralne doze od 10 mg dnevno, inhibiraju PgP, CYP3A4 i CYP2D6. Međutim, ne može se isključiti inhibicija CYP3A4 i PgP u crevima. Ispitivanje interakcije lekova sprovedeno kod zdravih ispitanika pokazalo je da istovremena primena oralne doze midazolama, senzitivnog CYP3A supstrata, sa everolimusom dovodi do porasta C_{max} midazolama za 25% i porasta PIK_(0-inf) midazolama za 30%. Ovaj efekat verovatno nastaje zbog intestinalne inhibicije CYP3A4 izazvane everolimusom. Stoga everolimus može da utiče na bioraspoloživost istovremeno oralno primenjenih supstrata CYP3A4. Ipak, ne očekuju se klinički značajni efekti na izloženost supstratima CYP3A4 koji se sistemski primenjuju (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena everolimusa i depo preparata oktreetida dovodi do povećanja C_{min} oktreetida sa srednjim geometrijskim odnosom (everolimus/placebo) od 1,47. Klinički značajni efekti u pogledu efikasnosti odgovora na everolimus kod pacijenata sa uznapredovalim neuroendokrinim tumorima se nisu mogli utvrditi.

Istovremena primena everolimusa i eksemestana je povećala C_{min} i C_{2h} eksemestana za 45% odnosno 64%. Međutim, između dve tretmanske grupe pacijenata nije bilo razlike u odgovarajućim koncentracijama estradiola u ravnotežnom stanju (4 nedelje). Kod pacijentkinja sa hormon-receptor pozitivnim uznapredovalim karcinomom dojke, koje su primale ovu kombinaciju, nije zabeležen porast neželjenih reakcija povezan sa eksemestanom. Malo je verovatno da će porast koncentracije eksemestana imati uticaj na efikasnost ili bezbednost terapije.

Istovremena primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)

Pacijenti koji istovremeno primenjuju terapiju ACE inhibitorima (npr. ramipril) mogu imati povećan rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

Vakcinacije

Lek Afinitor može uticati na imunski odgovor na vakcinaciju, te zbog toga tokom terapije lekom Afinitor vakcinacija može biti manje efikasna. Tokom terapije lekom Afinitor treba izbegavati primenu živih vakcina (videti odeljak 4.4). Primeri živih vakcina su: intranazalna vakcina protiv gripa, vakcina protiv morbila, zauški i rubeole, oralna polio vakcina, BCG-vakcina (*Bacillus Calmette-Guérin*), vakcina protiv žute groznice, vakcina protiv varičele, tifoidna vakcina TY21a.

Radijaciona terapija

Pojačanje radioterapijske toksičnosti prijavljeno je kod pacijenata koji uzimaju everolimus (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom dobu / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom dobu moraju koristiti visoko efektivne metode kontracepcije (npr. hormonski kontraceptivi koji ne sadrže estrogene namenjeni za oralnu, injekcionu ili implantacionu primenu, kontraceptivi koji sadrže progesteron, histerektomija, podvezivanje jajovoda, potpuna apstinencija, metode barijere, intrauterina sredstva (IUD), i/ili sterilizacija žene/muškarca) tokom lečenja everolimusom, u trajanju do 8 nedelja nakon završetka terapije. Pacijente muškog pola ne treba sprečavati u nameri da postanu očevi.

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o upotrebi everolimusa kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala efekte reproduktivne toksičnosti uključujući embriotoksičnost i fetotoksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Everolimus se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom dobu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato da li se everolimus izlučuje u humano mleko. Međutim, kod pacova, everolimus i/ili njegovi metaboliti lako prolaze u majčino mleko (videti odeljak 5.3). Prema tome, žene koje uzimaju everolimus ne smeju da doje tokom terapije i 2 nedelje nakon poslednje doze.

Plodnost

Potencijal everolimusa da izazove neplodnost kod muškaraca i žena je nepoznat, međutim kod žena je zabeležena amenoreja (sekundarna amenoreja i ostali menstrualni poremećaji) praćena poremećajem odnosa luteinizirajućeg hormona (LH)/folikulostimulirajućeg hormona (FSH).

Na osnovu pretkliničkih nalaza, plodnost muškaraca i žena može da bude kompromitovana tokom terapije everolimusom (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Afinitor ima mali do umereni uticaj na upravljanje vozilom i rukovanje mašinama. Pacijente treba posavetovati da budu oprezni kada upravljaju vozilima ili rukuju mašinama, ako tokom terapije lekom Afinitor oseće zamor.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil se zasniva na objedinjenim podacima od 2879 pacijenata lečenih lekom Afinitor u jedanaest kliničkih ispitivanja, od kojih je pet bilo randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanja faze III, a šest su bila otvorena ispitivanja faze I i faze II, povezana sa odobrenim indikacijama.

Najčešće neželjene reakcije (incidenca $\geq 1/10$) iz objedinjenih bezbednosnih podataka su (prema opadajućem redosledu): stomatitis, osip, umor, dijareja, infekcije, mučnina, smanjeni apetit, anemija, disgeuzija, pneumonitis, periferni edem, hiperglikemija, astenija, svrab, gubitak telesne mase, hiperholesterolemija, epistaksa, kašalj i glavobolja.

Najčešće neželjene reakcije gradusa 3-4 (incidenca $\geq 1/100$ do $< 1/10$) bile su stomatitis, anemija, hiperglikemija, infekcije, zamor, dijareja, pneumonitis, astenija, trombocitopenija, neutropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, hemoragija, hipofosfatemija, osip, hipertenzija, pneumonija, povišena koncentracija alanin aminotransferaze (ALT), povišena koncentracija aspartat aminotransferaze (AST) i dijabetes melitus. Gradusi neželjenih reakcija su u skladu sa CTCAE, verzijama 3.0 i 4.03.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 3. prikazane su neželjene reakcije prema kategoriji učestalosti, koje su prijavljene u objedinjenoj analizi razmatranoj u cilju praćenja bezbednosti. Neželjene reakcije navedene su prema sistemima organa MedDRA klasifikacije i prema kategoriji učestalosti. Kategorije učestalosti definisane su prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije date su prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 3. Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Infekcije i infestacije	
Veoma često	Infekcije ^{a, *}
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	Anemija
Često	Trombocitopenija, neutropenija, leukopenija, limfopenija
Povremeno	Pancitopenija
Retko	Čista aplazija crvene krvne loze
Poremećaji imunskog sistema	
Povremeno	Preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Smanjeni apetit, hiperglikemija, hiperholesterolemija
Često	Hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, <i>diabetes mellitus</i> , hiperlipidemija, hipokalijemija, dehidracija, hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Disgeuzija, glavobolja
Povremeno	Ageuzija
Poremećaji oka	
Često	Edem očnih kapaka
Povremeno	Konjunktivitis
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	Kongestivna srčana insuficijencija
Vaskularni poremećaji	
Često	Hemoragija ^b , hipertenzija, limfedem ^g
Povremeno	Crvenilo, tromboza dubokih vena
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često	Pneumonitis ^c , epistaksa, kašalj
Često	Dispneja

Povremeno	Hemoptizija, plućna embolija
Retko	Akutni respiratorni distress sindrom
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	Stomatitis ^d , dijareja, mučnina
Često	Povraćanje, suvoća usta, abdominalni bol, zapaljenje sluzokože, bol u ustima, dispepsija, disfagija
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Povećana aspartat aminotransferaza, povećana alanin aminotransferaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Osip, pruritus
Često	Suvoća kože, deformacije noktiju, blaga alopecija, akne, eritem, onihoklaza, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, ekfolijacija kože, kožne lezije
Retko	Angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Artralgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često	Proteinurija*, povećan kreatinin u krvi, insuficijencija bubrega*
Povremeno	Učestalo dnevno mokrenje, akutna insuficijencija bubrega*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Često	Neregularno menstrualno krvarenje ^e
Povremeno	Amenoreja ^{e*}
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često	Zamor, astenija, periferni edem
Često	Pireksija
Povremeno	Bol u grudima koji ne vodi poreklo od srca, otežano zarastanje rana
Ispitivanja	
Veoma često	Smanjena telesna masa
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato ^f	Radijacioni sindrom, pojačavanje radijacionih reakcija
* Videti takođe pod delom: „Opis izabranih neželjenih reakcija“	
^a Uključuje sve reakcije u okviru klasifikacije sistema organa „infekcije i infestacije“, uključujući (često) pneumoniju, infekcije urinarnog trakta; (povremeno) bronhitis, herpes zoster, sepsu, apsces i izolovane slučajeve oportunističkih infekcija [npr. aspergiloza, kandidijaza, pneumonija koju uzrokuje PJP/PCP i hepatitis B (videti odeljak 4.4)] i (retko) virusni miokarditis.	
^b Uključuje različite događaje sa krvarenjem iz različitih mesta koji nisu pojedinačno navedeni	
^c Uključuje (veoma često) pneumonitis, (često) intersticijalnu bolest pluća, infiltraciju pluća i (retko) plućnu alveolarnu hemoragiju, plućnu toksičnost i alveolitis	
^d Uključuje (veoma često) stomatitis, (često) aftozni stomatitis, ulceracije usta i jezika i (povremeno) glosodiniju i glositis	
^e Učestalost bazirana na broju žena od 10 do 55 godina u objedinjenim podacima	
^f Neželjena reakcija uočena u postmarketinškom periodu	
^g Neželjena reakcija određena na osnovu postmarketinških izveštaja. Učestalost je određena na osnovu bezbednosne granice onkoloških studija	

Opis izabranih neželjenih reakcija

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju, everolimus je bio povezan sa teškim slučajevima reaktivacije hepatitisa B, uključujući i smrtni ishod. Reaktivacija ove infekcije je očekivani događaj tokom perioda imunosupresije.

U kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju, everolimus je bio povezan sa razvojem insuficijencije bubrega (uključujući i smrtni ishod) i proteinurije. Zbog toga se, tokom terapije everolimusom, preporučuje praćenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju, everolimus je bio povezan sa pojavom amenoreje (sekundarna amenoreja i drugi menstrualni poremećaji).

U kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju, upotreba everolimusa bila je povezana sa slučajevima pneumonije koju uzrokuje PJP/PCP, od kojih su neki imali smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju, prijavljen je angioedem pri istovremenoj primeni ili bez istovremene primene ACE inhibitora (videti odeljak 4.4).

Starije osobe

U objedinjenim bezbednosnim podacima, 37% pacijenata lečenih lekom Afinitor imalo je ≥ 65 godina. Broj pacijenata sa neželjenim reakcijama zbog kojih je došlo do prekida primene leka bio je viši kod pacijenata sa ≥ 65 godina (20% u odnosu na 13%). Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do prekida primene everolimusa bile su pneumonitis (uključujući intersticijalnu bolest pluća), stomatitis, umor i dispneja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljena iskustva sa predoziranje kod ljudi su veoma ograničena. Pojedinačne doze do 70 mg primenjivane su sa prihvatljivom akutnom podnošljivošću. U svim slučajevima predoziranja treba sprovesti opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici. Inhibitori protein kinaze, inhibitor rapamicinskog mesta vezivanja kinaze sisara (mTOR)

ATC šifra: L01EG02

Mehanizam dejstva

Everolimus je selektivni inhibitor mTOR (rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara). mTOR je ključna serin-treonin kinaza, za čiju se aktivnost zna da je ushodno regulisana kod brojnih karcinoma kod ljudi. Everolimus se vezuje za intracelularni protein FKBP-12, i pravi kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleks-1 (mTORC1). Inhibicija signalnog puta mTORC1 utiče na translaciju i sintezu proteina tako što smanjuje aktivnost S6 ribozomne protein kinaze (S6K1) i proteina koji vezuje eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1) koji reguliše proteine uključene u ćelijski ciklus, angiogenezu i glikolizu. Smatra se da S6K1 fosforiliše aktivacioni funkcionalni domen 1 estrogenskog receptora, koji je odgovoran za aktivaciju receptora nezavisnu od liganda. Everolimus smanjuje nivo vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), koji potencira proces angiogeneze kod tumora. Everolimus je snažan inhibitor rasta i proliferacije tumorskih

ćelija, endotelijalnih ćelija, fibroblasta i glatkih mišićnih ćelija vezanih za krvne sudove, i pokazano je da smanjuje glikolizu u solidnim tumorima *in vitro* i *in vivo*.

Klinička efikasnost i bezbednost

Hormon-receptor pozitivni uznapredovali karcinom dojke

BOLERO-2 (studija CRAD001Y2301), randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija faze III, u kome je primenjivan lek Afinitor i eksemestan u poređenju sa primenom placeba i eksemestana, je sprovedena sa postmenopausalnim ženama sa estrogen-receptor pozitivnim, HER2/neu negativnim uznapredovalim karcinomom dojke, kod kojih je došlo do recidiva ili progresije bolesti nakon prethodne terapije letrozolom ili anastrozolom. Randomizacija je stratifikovana prema dokumentovanoj osetljivosti na prethodnu hormonsku terapiju i prema prisutnosti visceralnih metastaza. Osetljivost na prethodnu hormonsku terapiju je definisana bilo kao (1) dokumentovana klinička korist (potpuni odgovor [CR], delimičan odgovor [PR], stabilna bolest ≥ 24 nedelje) nakon bar jedne prethodne hormonske terapije u uznapredovaloju bolesti ili (2) najmanje 24 meseca adjuvantne hormonske terapije pre recidiva.

Primarni parametar praćenja u studiji je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) o prema RECIST kriterijumima (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), na osnovu procene istraživača (lokalna radiološka procena). Supportivne analize PFS su zasnovane na nezavisnoj centralnoj radiološkoj proceni.

Sekundarni parametri praćenja su uključili ukupno preživljavanje (OS), stope objektivnog odgovora, stope kliničke koristi, bezbednost primene, promene u kvalitetu života (QoL) i vreme do ECOG PS (*Easter Cooperative Oncology Group performance status*) pogoršanja.

Ukupno su randomizovane 724 pacijentkinje u odnosu 2:1 u dve terapijske grupe: grupa koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=485) ili grupa koja je primala placebo i eksemestan (25 mg dnevno) (n=239).

U vreme finalne analize ukupnog preživljavanja (OS) medijana vremena trajanja terapije everolimusom je bila 24,0 nedelje (raspon 1,0-199,1 nedelje). Medijana vremena trajanja terapije eksemestanom je bila duža u grupi koja je primala everolimus i eksemestan i iznosila je 29,5 nedelja (1,0-199,1) u poređenju sa 14,1 nedeljom (1,0-156,0) u grupi koja je primala placebo i eksemestan.

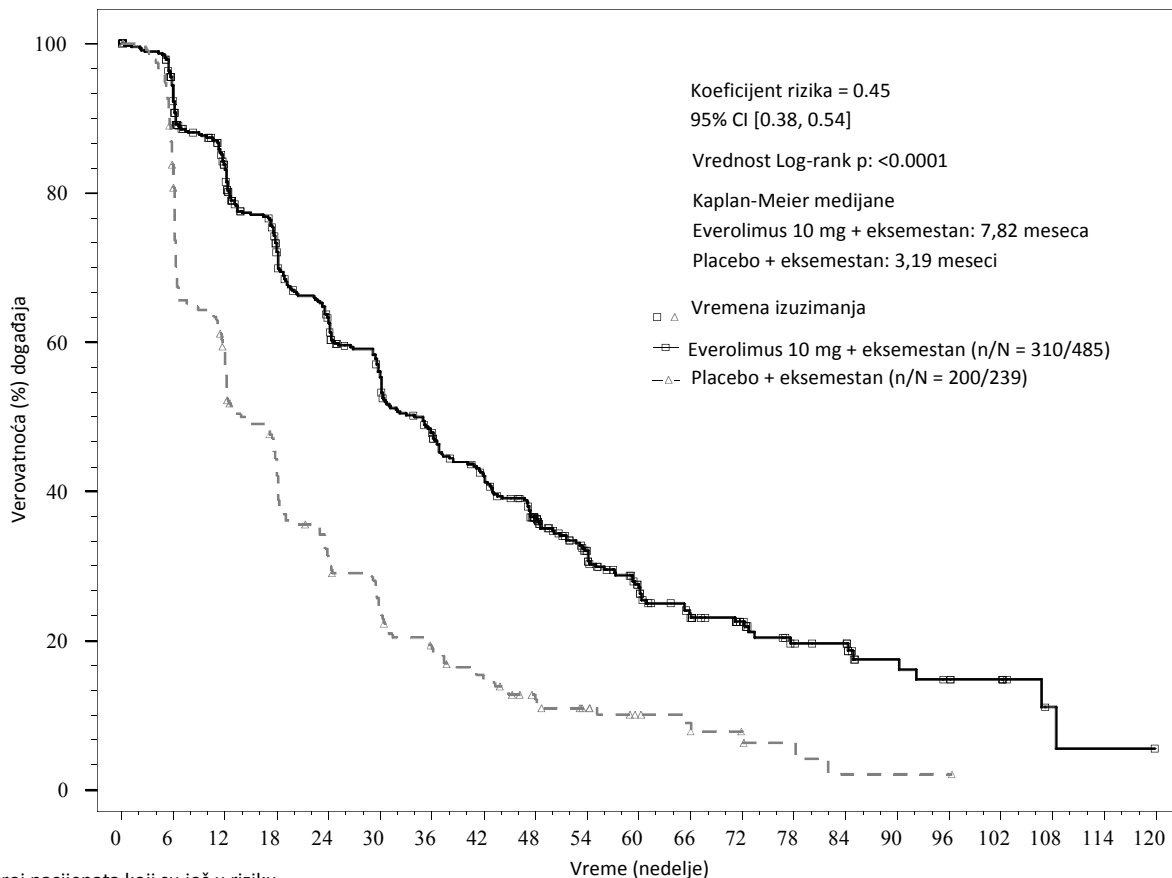
Rezultati efikasnosti u pogledu primarnog parametra su dobijeni iz finalne PFS analize (pogledati tabelu 4 i sliku 1). Pacijenti u grupi koja je primala placebo i eksemestan nisu prelazili na everolimus u trenutku progresije bolesti.

Tabela 4. BOLERO-2 rezultati efikasnosti

Analiza	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Koeficijent rizika	p vrednost
Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (meseci) (95% CI)				
Radiološki pregled istraživača	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
Nezavisni radiološki pregled	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
Medijana ukupnog preživljavanja (meseci) (95% CI)				
Medijana ukupnog preživljavanja	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
Najbolji ukupni odgovor (%) (95% CI)				
Stopa objektivnog odgovora ^b	12,6% (9,8 do 15,9)	1,7% (0,5 do 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Stopa kliničke koristi ^c	51,3% (46,8 do 55,9)	26,4% (20,9 do 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a Plus eksemestan				

- ^b Stopa objektivnog odgovora = zbir pacijenata sa potpunim ili delimičnim odgovorom
^c Stopa kliničke koristi = zbir pacijenata sa potpunim ili delimičnim odgovorom ili stabilnom bolešću ≥ 24 nedelje
^d Nije primenjivo
^e p vrednost je dobijena iz egzaktnog Cochran-Mantel-Haenszel testa korišćenjem stratifikovane verzije Cochran-Armitage permutacijskog testa.

Slika 1. BOLERO-2 Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez progresije bolesti (radiološka procena od strane istraživača)



Broj pacijenata koji su još u riziku	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120
Everolimus	485	436	366	304	257	221	185	158	124	91	66	50	35	24	22	13	10	8	2	1	0
Placebo	239	190	132	96	67	50	39	30	21	15	10	8	5	3	1	1	1	0	0	0	0

Procenjeni efekat terapije na PFS je podržan planiranom analizom podgrupa PFS prema proceni istraživača. Za sve analizirane podrupe (godine, osetljivost na prethodnu hormonsku terapiju, broj zahvaćenih organa, status lezija samo na kostima na početku terapije i prisustvo visceralnih metastaza, i preko glavnih demografskih i prognostičkih podgrupa) zabeležen je pozitivan efekat terapije kombinacijom everolimusa i eksemestana sa procenjenim koeficijentom rizika (engl. *Hazard ratio* - HR) u odnosu na kombinaciju placebo i eksemestan u opsegu između 0,25 i 0,60.

Nisu zabeležene razlike u dve grupe u vremenu do $\geq 5\%$ pogoršanja u globalnim i funkcionalnim rezultatima QLQ-C30 skale.

BOLERO-6 (CRAD001Y2201 ispitivanje), sa tri grupe, randomizovano, otvoreno ispitivanje faze II everolimusa u kombinaciji s eksemestanom u odnosu na sam everolimus i u odnosu na kapecitabin u lečenju

žena u postmenopauzi sa lokalno uznapredovalim, rekurentnim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore i negativnim na HER2/neu, nakon recidiva ili progresije bolesti do kojih je došlo nakon prethodnog uzimanja letrozola ili anastrozola.

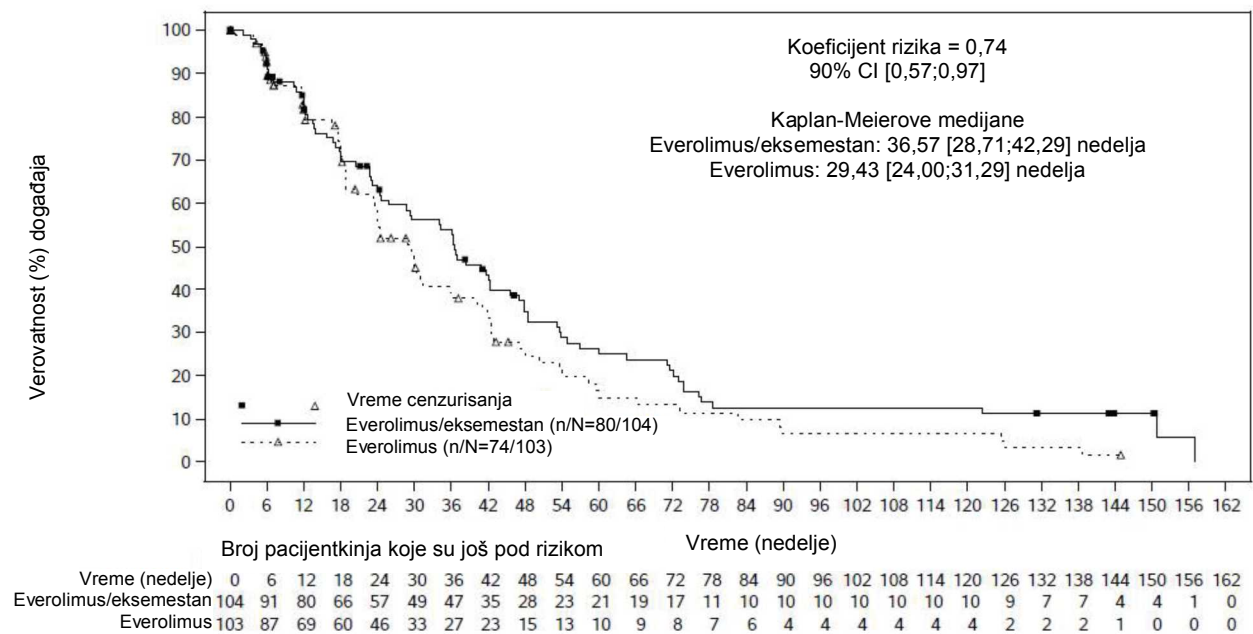
Primarni cilj ispitivanja bio je proceniti HR preživljavanja bez progresije bolesti (PFS-a) za everolimus i eksemestan u odnosu na sam everolimus. Ključni sekundarni cilj bio je proceniti HR PFS-a za everolimus i eksemestan u odnosu na kapecitabin.

Drugi sekundarni ciljevi uključivali su procenu ukupnog preživljavanja, stopu objektivnog odgovora, stopu kliničke koristi, bezbednosti primene, vremena do pogoršanja opšteg stanja prema ECOG-u, vremena do pogoršanja kvaliteta života i zadovoljstva lečenjem. Nisu planirana formalna statistička poređenja.

Ukupno 309 pacijenata je bilo randomizovano u odnosu 1:1:1 ili u grupu koja je primala kombinaciju everolimusa (10 mg dnevno) i eksemestana (25 mg dnevno) (n=104), ili u grupu koja je primala samo everolimus (10 mg dnevno) (n=103) ili u grupu koja je primala kapecitabin (doza od 1250 mg/m² dva puta dnevno tokom dve nedelje, nakon čega je usledilo nedelju dana odmora, tronedeljni ciklus) (n=102). U trenutku datuma zaključavanja podataka, medijana trajanja lečenja everolimusom i eksemestanom bila je 27,5 nedelja (raspon 2,0-165,7), 20 nedelja u grupi koja je primala everolimus (1,3-145,0) i 26,7 nedelja u grupi koja je primala kapecitabin (1,4-177,1).

Rezultat konačne analize preživljavanja bez progresije bolesti sa 154 zabeleženih PFS događaja temeljeno na proceni lokalnog ispitivača pokazao je procenu odnosa rizika od 0,74 (90% CI: 0,57, 0,97) u prilog grupe koja je primala everolimus i eksemestan, u odnosu na grupu koja je primala everolimus. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti bila je 8,4 meseci (90% CI: 6,6, 9,7), odnosno 6,8 meseci (90% CI: 5,5, 7,2).

Slika 2. BOLERO-6 Kaplan-Meier krive preživljavanja bez progresije bolesti (radiološka procena od strane ispitivača)



Za ključnu meru sekundarnog ishoda preživljavanja bez progresije bolesti procenjeni koeficijent rizika bio je 1,26 (90% CI: 0,96, 1,66) u prilog grupe koja je primala kapecitabin u odnosu na grupu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana zasnovano na ukupno 148 zabeleženih PFS događaja.

Rezultati mere sekundarnog ishoda ukupnog preživljavanja nisu bili u skladu sa merom primarnog ishoda preživljavanja bez progresije bolesti, s tim da su zapaženi rezultati bili u prilog grupi koja je primala samo everolimus. Procenjeni HR poređenja ukupnog preživljavanja grupe koja je primala samo everolimus u

odnosu na grupu koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana bio je 1,27 (90% CI: 0,95, 1,70). Procenjeni HR poređenja ukupnog preživljavanja grupe koja je primala kombinaciju everolimusa i eksemestana u odnosu na grupu koja je primala kapecitabin bio je 1,33 (90% CI: 0,99, 1,79).

Uznappedovali neuroendokrini tumori pankreasnog porekla (pNET)

RADIANT-3 (studija CRAD001C2324), multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa studija faze III, u kojoj je poređena primena kombinacije leka Afinitor i najbolje suportivne nege (BSC) sa kombinacijom placeba i najbolje suportivne nege (BSC) kod pacijenata sa uznappedovalim pNET, je pokazala statistički značajnu kliničku korist leka Afinitor u odnosu na placebo kao 2,4 puta veće produženje srednjeg preživljavanja bez progresije (PFS) (11,04 meseci naspram 4,6 meseci), (HR 0,35; 95% CI: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (videti tabelu 5 i sliku 3).

Studija RADIANT-3 je uključila pacijente sa dobro i umereno diferentovanim uznappedovalim pNET kod kojih je bolest progredirala u toku prethodnih 12 meseci. Terapija analogima somatostatina je dozvoljena kao deo najbolje suportivne nege (BSC).

Primarni parametar praćenja u studiji je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) procenjivano na osnovu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterijuma. Nakon radiološki dokumentovane progresije, istraživaču je bilo dozvoljeno da saopšti pacijentu šta mu je davano. Oni koji su dobijali placebo bili su u mogućnosti da nakon toga primaju lek Afinitor u otvorenom periodu studije.

Sekundarni parametri praćenja su uključivali bezbednost primene, stope objektivnog odgovora, trajanje odgovora i ukupno preživljavanje (OS).

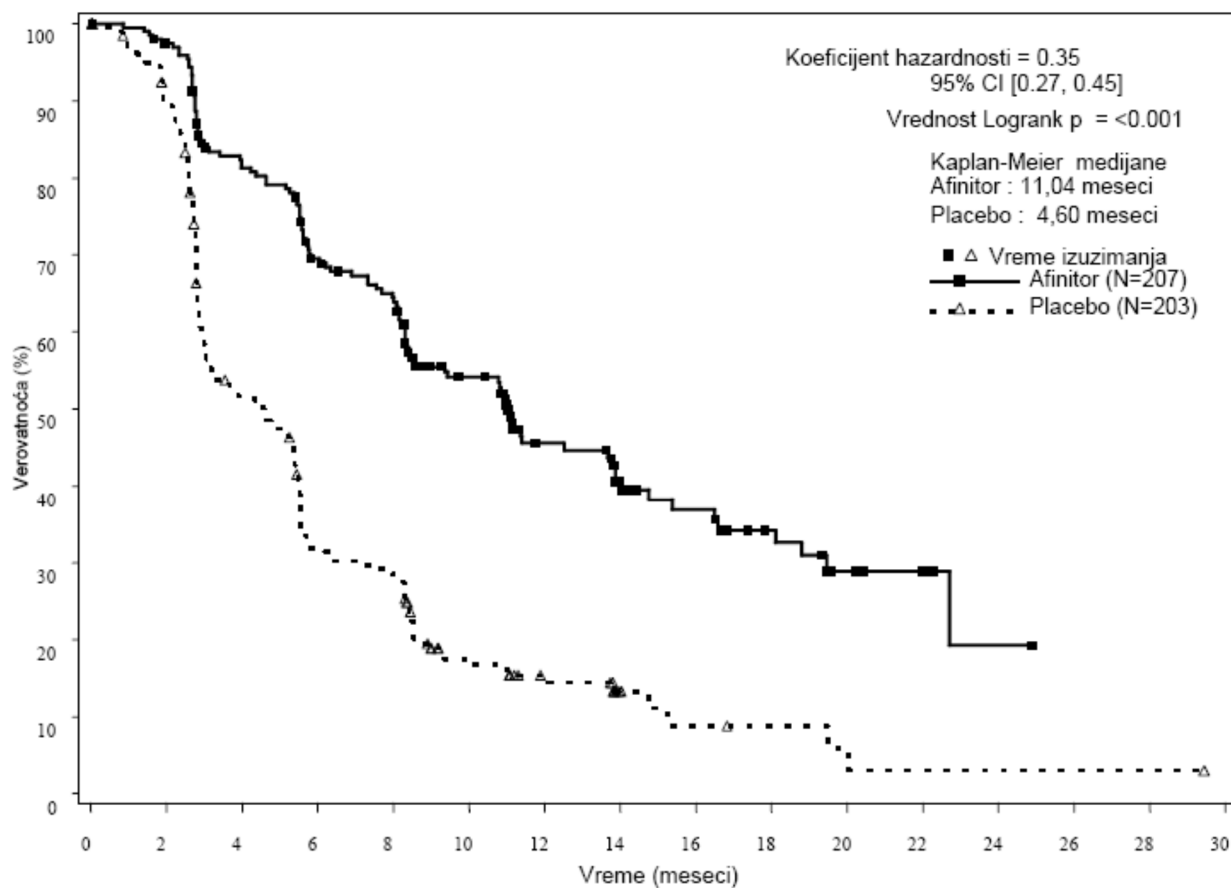
Ukupno, 410 pacijenata je randomizovano u odnosu 1:1, i primali su ili lek Afinitor 10 mg/dan (n=207) ili placebo (n=203). Demografski su bili dobro ujednačeni (medijana starosti 58 godina, 55% muškarci, 78,5% bele rase). Ukupno 58% pacijenata u obe grupe prethodno je primalo sistemsku terapiju. Medijana trajanja terapije tokom slepe faze studije je bila 37,8 nedelja (opseg 1,1-129,9 nedelja) za pacijente koji su primali everolimus i 16,1 nedelja (opseg 0,4-147,0 nedelja) za one koji su primali placebo.

Nakon progresije bolesti ili nakon otkrivanja terapije koju su primali pacijenti, 172 od 203 pacijenata (84,7%) inicijalno randomizovanih u placebo grupu prešlo je na terapiju lekom Afinitor u otvorenom periodu studije. Medijana trajanja otvorenog dela terapije je bila 47,7 nedelja kod svih pacijenata; 67,1 nedelja kod 53 pacijenta randomizovanih u grupu sa everolimusom koji su prešli na everolimus u otvorenom periodu studije i 44,1, nedelja kod 172 pacijenta randomizovanih u grupu sa placebom koji su prešli na everolimus u otvorenom periodu studije.

Tabela 5. RADIANT-3 – Rezultati efikasnosti

Populacija	Afinitor n=207	Placebo n=203	Koeficijent rizika (95% CI)	p-vrednost
Medijana preživljavanja bez progresije (meseci) (95% CI)				
Radiološki pregled istraživača	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Nezavisni radiološki pregled	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
Medijana ukupnog preživljavanja (meseci) (95% CI)				
Medijana ukupnog preživljavanja	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

Slika 3. RADIANT-3- Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez progresije-(radiološka procena od strane istraživača)



Broj pacijenata koji su još u riziku

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

Uznappedovali neuroendokrini tumori gastrointestinalnog ili plućnog porekla

RADIANT-4 (studija CRAD001T2302) je bila randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična, studija faze III u kojoj je poređena primena leka Afinitor uz najbolju suportivnu negu (BSC) i primena placeba uz najbolju suportivnu negu kod pacijenata sa uznappedovalim dobro diferentovanim (gradusa 1 ili 2) nefunkcionalnim neuroendokrinim tumorima gastrointestinalnog ili plućnog porekla bez karcinoidnog sindroma u anamnezi ili aktivnih simptoma povezanih sa karcinoidnim sindromom.

Primarni parametar praćenja u studiji je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), procenjeno prema RECIST (eng. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijumu, a na osnovu nezavisne radiološke procene. Suportivne analize PFS su zasnovane na proceni lokalnog istraživača. Sekundarni parametri praćenja su uključivali ukupno preživljavanje (OS), stopu ukupnog odgovora, stopu kontrole bolesti, bezbednost primene, promene u kvalitetu života (FACT-G) i vreme do WHO PS pogoršanja (eng. *World Health Organisation performance status*).

Ukupno je 302 pacijenta randomizovano u odnosu 2:1 da primaju everolimus (10 mg/dan) (n=205) ili placebo (n=97). Demografske karakteristike i karakteristike oboljenja su uopšteno govoreći bile ujednačene (medijana starosti 63 godine [raspon 22 do 86], 76% bele rase, ranija primena analoga somatostatina [SSA]). Medijana trajanja terapije u slepom periodu studije je bila 40,4 nedelje za pacijente koji su primali everolimus i 19,6 nedelja za pacijente koji su primali placebo. Nakon primarne PFS analize, 6 pacijenata iz placebo grupe prešlo je na everolimus u otvorenom periodu studije.

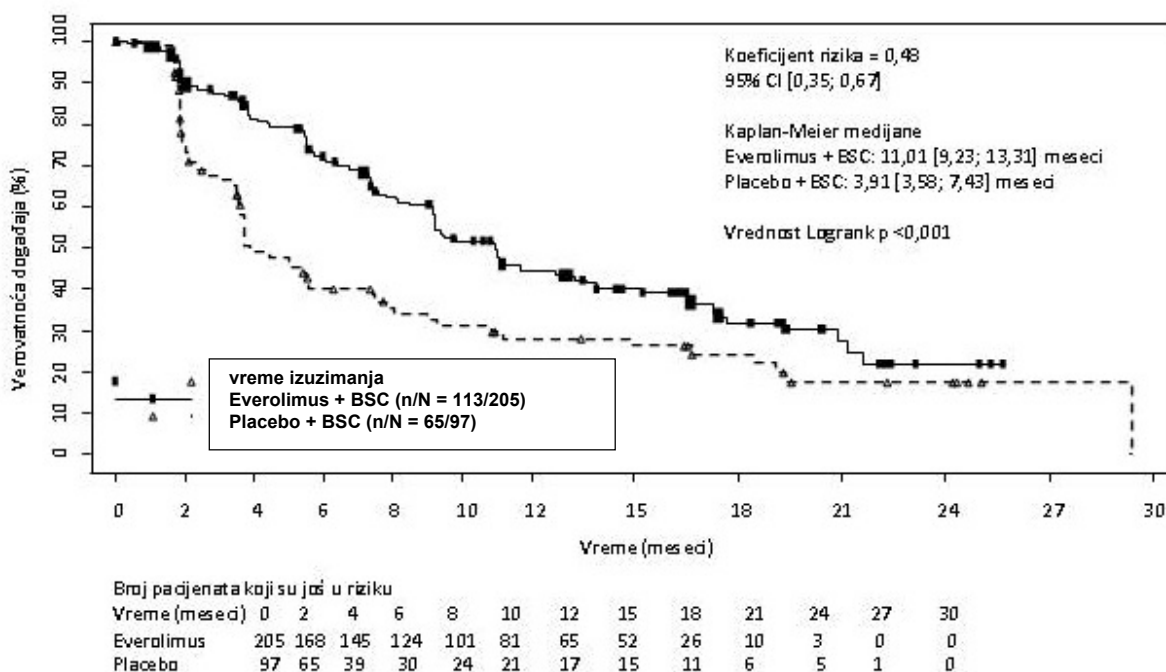
Rezultati efikasnosti primarnog parametra praćenja PFS (nezavisni radiološki pregled) dobijeni su iz finalne PFS analize (videti tabelu 6 i sliku 4). Rezultati efikasnosti PFS (nezavisni radiološki pregled) dobijeni su iz finalne OS analize (videti tabelu 6).

Tabela 6. RADIANT-4 – Rezultati preživljavanja bez progresije

Populacija	Afinitor n=205	Placebo n=97	Koeficijent rizika (95% CI)	p-vrednost ^a
Medijana preživljavanja bez progresije (meseci) (95% CI)				
Nezavisni radiološki pregled	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Radiološki pregled istraživača	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001

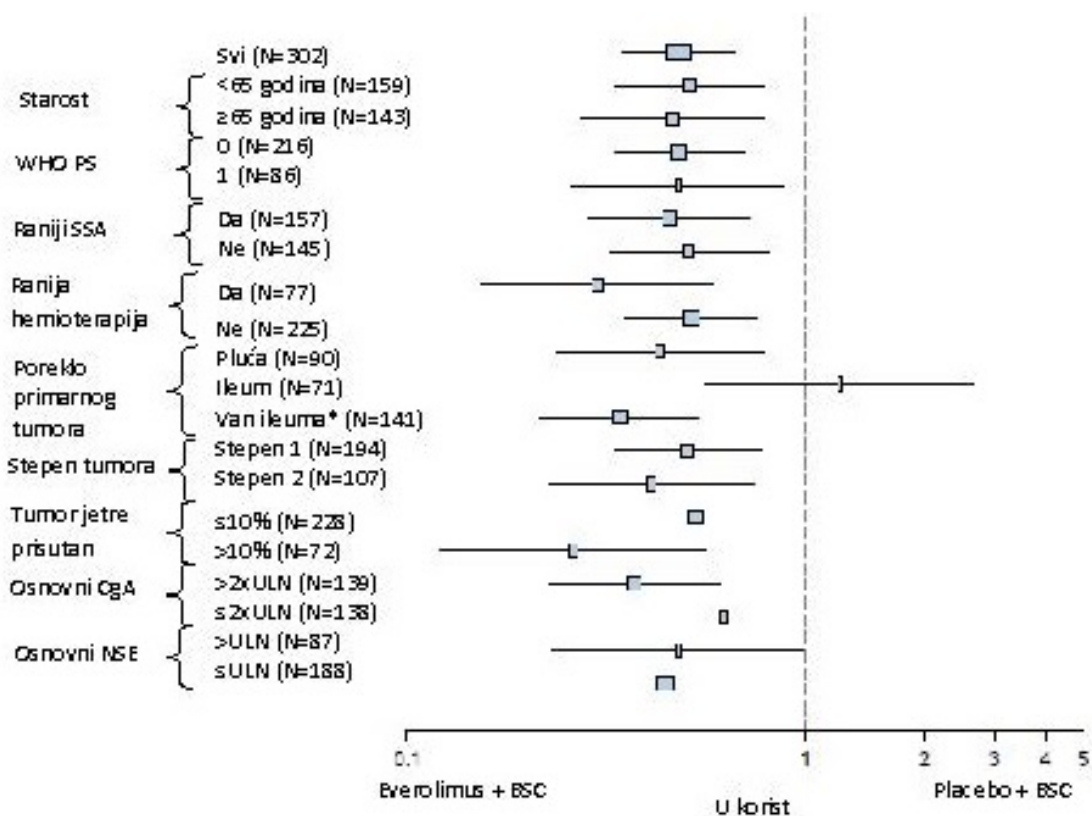
^a jednostrana p-vrednost iz stratifikovanog log-rank test

Slika 4. RADIANT-4- Kaplan-Meier kriva preživljavanja bez progresije bolesti (radiološka procena od nezavisne strane)



U suportivnoj analizi pozitivni efekti tretmana primećeni su u svim podgrupama sa izuzetkom podgrupe pacijenata koji su imali mesto primarnog tumora u ileumu (ileum: HR=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,64]; van ileuma: HR=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; pluća HR=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79] (videti sliku 5).

Slika 5. RADIANT-4 – Rezultati preživljavanja bez progresije bolesti prema prethodno određenim podgrupama pacijenata (radiološka procena od nezavisne strane)



*Van ileuma: želudac, kolon, rektum, apendiks, cekum, duodenum, jejunum, karcinom nepoznatog primarnog mesta i ostali tumori gastrointestinalnog porekla
 ULN: gornja granica normalnih vrednosti
 CgA: Hromogranin A
 NSE: Neuronska specifična enolaza
 Koeficijent rizika (95% CI) iz stratifikovanog Cox modela

Konačna analiza ukupnog preživljavanja (OS) nije pokazala statistički značajnu razliku između pacijenata koji su primali lek Afinitor ili placebo tokom perioda trajanja studije (HR=0.90 [95% CI: 0.66 do 1.22]).

Nije primećena razlika u vremenu potrebnom za pogoršanje WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61] i vremena do definitivnog pogoršanja kvaliteta života (FACT-G ukupni rezultat HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]) između dve podgrupe pacijenata.

Uznapredovali karcinom bubrežnih ćelija

Studija RECORD-1 (studija CRAD001C2240) je internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, studija faze III kojom je poređena primena everolimusa u dozi od 10 mg/dan i placebo, kod obe grupe uz najbolju suportivnu negu, i koja je sprovedena kod pacijenata sa metastatskim karcinomom bubrežnih ćelija čija je bolest progredirala tokom ili posle primene VEGFR-TK (receptor vaskularnog endotelijalnog faktora rasta - inhibitor tirozin kinaze) inhibitora (sunitinib, sorafenib, ili oba, i sunitinib i sorafenib). Bila je dozvoljena i prethodna terapija bevacizumabom i interferonom-α. Pacijenti su bili stratifikovani po prognostičkom skorom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (povoljne- vs. intermedijernejne- vs. slabe- rizične grupe) i prethodnoj antikancerskoj terapiji (1 vs. 2 prethodno VEGFR-TKIs).

Preživljavanje bez progresije bolesti, dokumentovano je korišćenjem RECIST kriterijuma (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) i procenjeno putem slepog, nezavisnog centralnog pregleda, bilo je primarni parametar praćenja u studiji. Sekundarni parametri praćenja su uključivali bezbednost primene,

stopu objektivnog tumorskog odgovora, ukupno preživljavanje, simptome povezane sa bolešću i kvalitet života. Nakon radiološki dokumentovane progresije, pacijenti su mogli da saznaju od istraživača šta su dobijali: oni koji su bili randomizovani da primaju placebo mogli su tada da everolimusa 10 mg/dan u otvorenom periodu studije. Independent Data Monitoring Committee preporučio je da se ova studija prekine u trenutku druge interimanalize, jer je primarni parametar praćenja studije bio postignut.

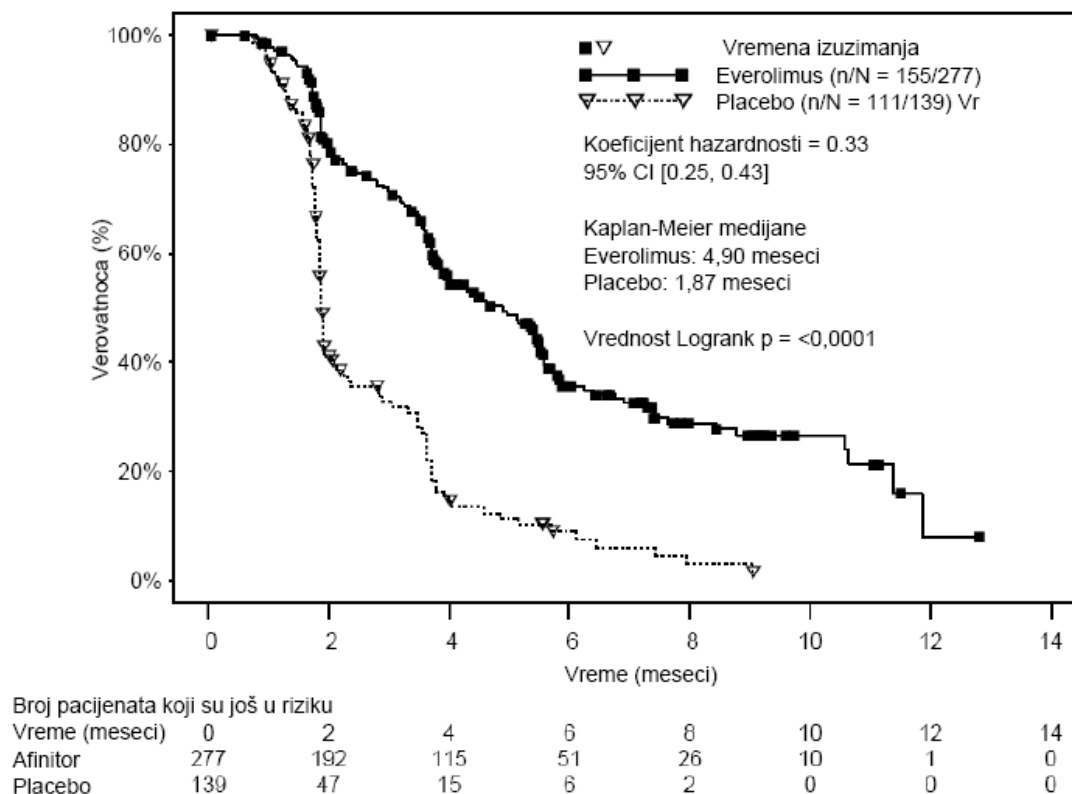
Ukupno 416 pacijenata je randomizovano u odnosu 2:1 da primaju Afinitor (n=277) ili placebo (n=139). Demografski su bili dobro ujednačeni (zajednička medijana starosti [61 godina; raspon 27-85], 78% muškarci, 88% bele rase, broj prethodnih terapija VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). Medijana trajanja terapije u slepom periodu studije je bila 141 dan (opseg 19-451 dan) za pacijente koji su primali everolimus i 60 dana (opseg 21-295 dana) za one koji su primali placebo.

Lek Afinitor je bio superioran u odnosu na placebo u odnosu na primarni parametar praćenja preživljavanja bez progresije, sa statistički značajnim smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti od 67% (videti tabelu 7 i sliku 6).

Tabela 7. RECORD-1- Rezultati za preživljavanje bez progresije bolesti

Populacija	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Koeficijent rizika (95% CI)	p- vrednost
		Srednje preživljavanje bez progresije (meseći) (95% CI)			
Primarna analiza					
Svi (slepi nezavisni centralni pregled)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Suportivna analiza/analiza osetljivosti					
Svi (lokalni pregled istraživača)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>MSKCC prognostički skor (slepi nezavisni centralni pregled)</i>					
Povoljan rizik	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Intermedijerni rizik	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Slab rizik	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a Stratifikovani log-rank test					

Slika 6. RECORD-1-Kaplan-Meier krive preživljavanja bez progresije (nezavisna centralna procena)



Šestomesečne PFS stope iznosile su 36% za terapiju lekom Afinitor, u poređenju sa 9% za placebo.

Potvrđeni objektivni tumorski odgovori zabeleženi su kod 5 pacijenata (2%) koji su uzimali lek Afinitor, a kod nijednog od pacijenata koji je dobijao placebo. Prema tome, prednost u preživljavanju bez progresije primarno se odnosi na populaciju pacijenata sa stabilizacijom bolesti (što odgovara 67% terapijske grupe koja je uzimala lek Afinitor).

Nije zabeležena statistički značajna razlika povezana sa terapijom u ukupnom preživljavanju (koeficijent rizika 0,87; interval pouzdanosti: 0,65-1,17; p=0,177). Prelazak na terapiju lekom Afinitor, odnosno otvaranje studije posle progresije bolesti, kod pacijenata koji su prethodno dobijali placebo, ograničilo je otkrivanje bilo kakve razlike u ukupnom preživljavanju vezane za primenjenu terapiju.

Ostala ispitivanja

Stomatitis je najčešće prijavljivana neželjena reakcija kod pacijenata lečenih lekom Afinitor (videti odeljke 4.4 i 4.8). U postmarketinškom ispitivanju sa jednom grupom ispitanika, kod žena u postmenopauzi sa uznapredovalim rakom dojke (N=92), lokalna terapija oralnim rastvorom deksametazona 0,5 mg/5 mL bez alkohola, primenjena je kao sredstvo za ispiranje usta (4 puta dnevno tokom prvih 8 nedelja terapije) u trenutku započinjanja terapije lekom Afinitor (everolimus, 10 mg/dan) zajedno sa eksemestanom (25 mg/dan) kako bi se smanjila učestalost i težina stomatitisa. Incidenca stomatitisa gradusa ≥ 2 u 8. nedelji bila je 2,4% (n=2/85 procenjenih pacijenata), što je bilo niže nego što je do tada prijavljivano. Incidenca stomatitisa gradusa 1 bila je 18,8% (n=16/85), dok slučajevi stomatitisa gradusa 3 ili 4 nisu prijavljeni. Sveukupan bezbednosni profil everolimusa u ovom ispitivanju bio je u skladu sa profilom utvrđenim u lečenju pacijenata sa TSK i onkoloških pacijenata, sa izuzetkom blagog povećanja učestalosti oralne kandidijaze koja je prijavljena kod 2,2% (n=2/92) pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Evropska Medicinska Agencija je izuzela nosioca dozvole od obaveze podnošenje pedijatrijskih studija sa lekom Afinitor, u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa neuroendokrinim tumorima pankreasnog porekla, neuroendokrinim tumorima toraksa i sa karcinomom bubrežnih ćelija (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, maksimalne koncentracije everolimusa (C_{max}) dostižu se u medijani vremena od 1 sata posle primene 5 mg i 10 mg everolimusa jednom dnevno u uslovima natašte, ili uz lak obrok bez masti. U rasponu doza između 5 mg i 10 mg, C_{max} je proporcionalna primenjenoj dozi. Everolimus je supstrat i umereni inhibitor PgP.

Dejstvo hrane

Kod zdravih ispitanika, obroci bogati mastima smanjivali su sistemsku izloženost everolimusu u dozi od 10 mg (mereno prema PIK) za 22% i maksimalne koncentracije u plazmi C_{max} za 54%. Obroci sa niskim sadržajem masti smanjivali su PIK za 32%, a C_{max} za 42%. Međutim, hrana nije imala vidljivog dejstva na profil koncentracije leka u plazmi nakon resorpcije.

Distribucija

Odnos koncentracija everolimusa u krvi i plazmi, za raspon od 5 do 5000 nanograma/mL je dozno zavisian i iznosi od 17% do 73%. Približno 20% koncentracije everolimusa u punoj krvi je bilo ograničeno na plazmu kod pacijenata obolelih od karcinoma kojima je davan everolimus u dozi od 10 mg/dnevno. Vezivanje za proteine plazme je približno 74% i kod zdravih ispitanika, i kod pacijenta sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, volumen distribucije je bio 191 L za prividni centralni prostor i 517 L za prividni periferni prostor.

Biotransformacija

Everolimus je supstrat CYP3A4 i PgP. Nakon oralne primene, everolimus je glavna cirkulišuća komponenta u humanoј krvi. Šest glavnih metabolita everolimusa otkriveni su u humanoј krvi, uključujući i tri monohidroksi metabolita, dva hidrolitička proizvoda konfiguracije otvorenog prstena i fosfatidilholinski konjugat everolimusa. Ovi metaboliti su takođe identifikovani kod životinjskih vrsta koje su korišćene u studijama toksičnosti, i pokazali su približno 100 puta manju aktivnost nego sam everolimus. Stoga se smatra da everolimus doprinosi najvećem delu ukupne farmakološke aktivnosti.

Eliminacija

Srednja vrednost oralnog klirensa (CL/F) everolimusa posle primene dnevne doze od 10 mg kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima iznosi 24,5 L/h. Srednje poluvreme eliminacije everolimusa je približno 30 sati.

Nisu sprovedena specifična ispitivanja izlučivanja kod pacijenata sa karcinomima; ipak dostupni su podaci iz studija sprovedenim sa pacijentima sa transplantacijama. Nakon primene pojedinačne doze radioaktivno obeleženog everolimusa i ciklosporina, 80% radioaktivnosti je otkriveno u fecesu, a 5% je izlučeno urinom. Polazna supstanca nije otkrivena ni u urinu, ni u fecesu.

Farmakokinetika u ravnotežnom stanju

Posle primene everolimusa kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, $PIK_{0-\tau}$ u ravnotežnom stanju je bila proporcionalna dozi u rasponu dnevnih doza od 5 mg do 10 mg. Ravnotežno stanje je

postignuto u toku 2 nedelje. U rasponu doza između 5 mg i 10 mg, C_{max} je proporcionalna dozi. t_{max} se postiže između 1 i 2 sata posle primene. U ravnotežnom stanju postojala je značajna korelacija između $PIK_{0-\tau}$ i najniže koncentracije leka u plazmi zabeležene u ravnotežnom stanju neposredno pre primene.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost primene, podnošljivost i farmakokinetika everolimusa je procenjivana u dva ispitivanja jednokratne peroralne doze tableta leka Afinitor sprovedena kod 8 odnosno 34 ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre.

U prvom ispitivanju, prosečni PIK everolimusa kod 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh B*) bio je dvostruko veći od PIK -a uočenog kod 8 ispitanika sa normalnom funkcijom jetre.

U drugom ispitivanju sprovedenom kod 34 ispitanika sa različitim stadijumom oštećenja funkcije jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre došlo je do povećanja izloženosti (PIK_{0-inf}) za 1, 6 puta kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A), za 3,3 puta kod ispitanika sa umerenim (*Child-Pugh* klasa B) i za 3,6 puta kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Farmakokinetika pri simulacijama kod višestrukog doziranja podržava preporuku doziranja kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre zasnovano na *Child-Pugh* statusu.

Na osnovu rezultata ova dva ispitivanja, preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod 170 pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, nije otkriven značajan uticaj klirensa kreatinina (25-178 mL/min) na CL/F everolimusa. Oštećenje funkcije bubrega posle transplantacije (opseg klirensa kreatinina 11-107 mL/min) nije uticao na farmakokinetiku everolimusa kod pacijenata sa transplantacijama.

Stariji pacijenti

U populacionoj farmakokinetičkoj proceni kod pacijenata sa karcinomom, nije utvrđen značajan uticaj starosti (27-85 godina) na oralni klirens everolimusa.

Etničko poreklo

Oralni klirens (CL/F) je sličan kod Japanaca i belaca obolelih od karcinoma sa sličnim funkcijama jetre. Na osnovu analize populacione farmakokinetike, CL/F je u proseku za 20% veći kod pacijenata crne rase sa transplantacijama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil everolimusa je procenjivan kod miševa, pacova, patuljastih svinja, majmuna i kunića. Glavni ciljni organi bili su ženski i muški reproduktivni sistemi (testikularna tubularna degeneracija, smanjen sadržaj sperme u epididimisima i atrofija materice) na nekoliko životinjskih vrsta; pluća (povećanje alveolarnih makrofaga) kod pacova i miševa; pankreas (degranulacija i vakuolacija egzokrinih ćelija kod majmuna i patuljastih svinja, kao i degeneracija ćelija ostrvaca kod majmuna), i oči (anteriorna lentikularna zamućenja šavne linije) samo kod pacova. Manje promene na bubrezima zabeležene su kod pacova (pogoršanje lipofuscina u tubularnom epitelijumu povezano sa starenjem, povećanje hidronefroze) i miševa (pogoršanje postojećih lezija). Ništa nije ukazivalo na bubrežnu toksičnost kod majmuna i patuljastih svinja.

Pokazalo se da everolimus spontano pogoršava već postojeće bolesti (hronični miokarditis kod pacova, infekcije *Coxsackie* virusom u plazmi i srcu majmuna, *Coccidian* infestaciju gastrointestinalnog trakta kod patuljastih svinja, lezije kože kod miševa i majmuna). Ovi nalazi su obično bili zapaženi pri nivou sistemске

izloženosti koji je u rasponu terapijskog, ili veći od njega, sa izuzetkom nalaza kod pacova, koji su nastali pri izlaganjima nižim od terapijskih zbog visoke distribucije u tkivima.

U prekliničkim ispitivanjima efekata leka na plodnost mužjaka pacova, na testikularnu morfologiju su imale uticaj doze od 0,5 mg/kg i više, dok su pokretljivost sperme, broj spermatozoida i koncentracije testosterona u plazmi bili smanjeni pri dozi od 5 mg/kg, što je u rasponu terapijske izloženosti, i koja je dovela do smanjenja plodnosti mužjaka. Postojali su dokazi o reverzibilnosti ovog dejstva.

U pretkliničkim ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije bilo uticaja na plodnost ženki. Međutim, peroralne doze everolimusa kod ženki pacova pri dozi od $\geq 0,1$ mg/kg (otprilike 4% PIK_{0-24h} kod pacijenata koji primaju dnevnu dozu od 10 mg) rezultirale su povećanjem u gubitku ploda pre implantacije.

Everolimus je prolazio kroz placentu i bio toksičan za fetus. Kod pacova, everolimus je dovodio do embrio/fetotoksičnosti pri sistemskoj izloženosti ispod terapijskog nivoa. Ovo se manifestovalo kao mortalitet i smanjena težina fetusa. Incidenca skeletnih varijacija i malformacija (npr. rasep sternuma) povećana je pri dozama od 0,3 i 0,9 mg/kg. Kod kunića, embriotoksičnost je dokazana u povećanju kasne resorpcije zametka.

Studije genotoksičnosti koje se odnose na relevantne parametre genotoksičnosti nisu pokazale dokaze o klastogenoj ili mutagenoj aktivnosti. Primena everolimusa do 2 godine nije ukazivala na bilo kakav onkogeni potencijal kod miševa i pacova čak i u najvišim dozama, što odgovara 3,9 odnosno 0,2 puta višoj od procenjene kliničke izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Butilhidrokisitoluen;
Magnezijum-stearat;
Laktoza, monohidrat;
Hipromeloza;
Krospovidon;
Laktoza, bezvodna.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek se čuva na temperaturi do 30° C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC-Aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Afinitor, tablete, 5 mg: 515-01-01858-21-001

Afinitor, tablete, 10 mg: 515-01-01859-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

20.07.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:24.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2022.