

1. IME ZDRAVILA

Afinitor 2,5 mg tablete
Afinitor 5 mg tablete
Afinitor 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Afinitor 2,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2,5 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 74 mg laktoze.

Afinitor 5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 149 mg laktoze.

Afinitor 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg everolimusa.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 297 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Afinitor 2,5 mg tablete

Podolgovate tablete, dolžine približno 10,1 mm in širine približno 4,1 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "LCL" na eni strani in "NVR" na drugi.

Afinitor 5 mg tablete

Podolgovate tablete, dolžine približno 12,1 mm in širine približno 4,9 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "5" na eni strani in "NVR" na drugi.

Afinitor 10 mg tablete

Podolgovate tablete, dolžine približno 15,1 mm in širine približno 6,0 mm, bele do nekoliko rumenkaste barve, z zaobljenim robom in brez razdelilne zareze, z vtisnjenima oznakama "UHE" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Napredovali rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje

Zdravilo Afinitor je indicirano za zdravljenje na hormonske receptorje pozitivnega in HER2/neu negativnega napredovalega raka dojke, in sicer v kombinaciji z eksemestanom pri ženskah v pomenopavzi, pri katerih ne gre za simptomatsko prizadetost visceralnih organov ob ponovitvi oziroma napredovanju bolezni po zdravljenju z nesteroidnim zaviralcem aromataze.

Nevroendokrini tumorji pankreatičnega izvora

Zdravilo Afinitor je indicirano za zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih, dobro ali zmerno diferenciranih nevroendokrinih tumorjev pankreatičnega izvora pri odraslih z napredovalo boleznijo.

Nevroendokrini tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora

Zdravilo Afinitor je indicirano za zdravljenje neresektabilnih ali metastatskih, dobro diferenciranih (gradus 1 ali gradus 2), nefunkcionalnih nevroendokrinih tumorjev gastrointestinalnega ali pljučnega izvora pri odraslih z napredovalo boleznijo (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Karcinom ledvičnih celic

Zdravilo Afinitor je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, pri katerih je bolezen napredovala ob ali po uporabi zdravil, ki so usmerjena proti žilnemu endotelijskemu rastnemu dejavniku (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Afinitor sme uvesti in voditi zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Zdravilo Afinitor je za različno odmerjanje na voljo v obliki 2,5 mg, 5 mg in 10 mg tablet.

Priporočeni odmerek je 10 mg everolimusa enkrat dnevno. Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler prinaša klinične koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj ne jemlje dodatnega odmerka, temveč naj vzame samo naslednji predpisani odmerek kot običajno.

Prilagajanje odmerkov zaradi neželenih učinkov

Med ukrepi pri hudih ali nesprejemljivih neželenih učinkih je lahko tudi znižanje odmerka in/ali začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom Afinitor. Pri neželenih učinkih 1. stopnje prilagajanje odmerka običajno ni potrebno. Če je treba odmerek znižati, je priporočeni odmerek 5 mg dnevno, ne sme pa biti nižji od 5 mg dnevno.

Preglednica 1 povzema priporočila za prilagajanje odmerka pri posameznih neželenih učinkih (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 1 Priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Afinitor

Neželeni učinek	Stopnja izraženosti ¹	Sprememba odmerka zdravila Afinitor
Neinfekcijska pljučnica	Stopnja 2	Razmislite o prekinitvi zdravljenja, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤1. Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno. Če v 4 tednih ni izboljšanja, z zdravljenjem prenehajte.
	Stopnja 3	Prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne popravijo na raven stopnje ≤1. Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z odmerkom 5 mg dnevno. Če se škodljivi učinki ponovijo na ravni stopnje 3, razmislite o prenehanju uporabe.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Stomatitis	Stopnja 2	Začasna prekinitve zdravljenja, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤1. Ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom. V primeru ponovitve stomatitisa stopnje 2 prekinite z uporabo zdravila, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤1. Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤1. Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Drugi nehematološki škodljivi učinki (z izjemo učinkov na presnovo)	Stopnja 2	V primeru, da so škodljivi učinki sprejemljivi, prilagajanje odmerka ni potrebno. V primeru, da škodljivi učinki postanejo nesprejemljivi, je treba z zdravljenjem začasno prekiniti, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤1. Ponovno začnite zdravljenje z enakim odmerkom. Če se škodljivi učinki ponovijo na ravni stopnje 2, prenehajte z zdravljenjem, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤1. Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler ne pride do izboljšanja na raven stopnje ≤1. Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z odmerkom 5 mg dnevno. Če se škodljivi učinki ponovijo na ravni stopnje 3, razmislite o prenehanju uporabe.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Učinki na presnovo (kot sta hiperglikemija, dislipidemija)	Stopnja 2	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje. Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
Trombocitopenija	Stopnja 2 (<75, ≥50x10 ⁹ /l)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Ponovno začnite zdravljenje v enakem odmerku.
	Stopnja 3 in 4 (<50x10 ⁹ /l)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤1 (≥75x10 ⁹ /l). Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.

Nevtropenija	Stopnja 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
	Stopnja 3 (< 1 , $\geq 0,5 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno začnite zdravljenje v enakem odmerku.
	Stopnja 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.
Febrilna nevtropenija	Stopnja 3	Začasno prekinite zdravljenje, dokler se simptomi ne izboljšajo do stopnje ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) in telesna temperatura ni več zvišana. Ponovno začnite zdravljenje z odmerkom 5 mg dnevno.
	Stopnja 4	Prenehajte z zdravljenjem.
¹ Stopnje izraženosti so opredeljene skladno s Skupnimi terminološkimi kriteriji za neželene dogodke verzija 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) Ameriškega onkološkega inštituta (National Cancer Institute, NCI).		

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

- blaga okvara jeter (razreda A po Child-Pughovi lestvici) – priporočeni odmerek je 7,5 mg na dan.
 - zmerna okvara jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) – priporočeni odmerek je 5 mg na dan.
 - huda okvara jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) – zdravilo Afinitor se priporoča le, če želena korist odtehta tveganje. V tem primeru se ne sme prekoračiti odmerka 2,5 mg na dan.
- Če se pri bolniku status jeter (glede na razrede po Child-Pughovi lestvici) med zdravljenjem spremeni, je treba odmerke prilagoditi (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Afinitor pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Afinitor je treba vzeti peroralno enkrat na dan, vsak dan ob istem času, vedno s hrano ali vedno brez nje (glejte poglavje 5.2). Tablete Afinitor je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode. Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, na druge derivate rapamicina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neinfekcijska pljučnica

Povzročanje neinfekcijske pljučnice je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z everolimusom. O neinfekcijski pljučnici (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč) so pogosto poročali pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Afinitor (glejte poglavje 4.8). Nekateri primeri pljučnic so potekali v

hudi obliki, v redkih primerih je prišlo tudi do smrti. Na diagnozo neinfekcijske pljučnice je treba pomisliti pri bolnikih z nespecifičnimi respiratornimi znaki in simptomi, kot so hipoksija, plevralni izliv, kašelj ali dispneja, in pri katerih so bili z ustreznimi preiskavami izključeni infekcijski, neoplastični in drugi vzroki, ki niso zdravstvene narave. Pri diferencialni diagnozi neinfekcijske pljučnice je treba izključiti oportunistične okužbe, kot je pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jiroveci* (carinii) (PJP/PCP-pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia) (glejte poglavje "Okužbe" v nadaljevanju). Bolnikom je treba naročiti, da takoj sporočijo, če bi prišlo do novih respiratornih simptomov ali do poslabšanja obstoječih.

Bolniki, pri katerih pride do radioloških sprememb, ki bi lahko bile neinfekcijska pljučnica, vendar imajo le malo simptomov ali jih sploh nimajo, lahko nadaljujejo z jemanjem zdravila Afinitor brez spremembe odmerka. Pri zmerno (stopnje 2) ali zelo izraženih simptomih (stopnje 3) je včasih indicirana uporaba kortikosteroidov, dokler klinični simptomi ne izzvenijo.

Pri bolnikih, pri katerih je za zdravljenje neinfekcijske pljučnice potrebna uporaba kortikosteroidov, je smiselno razmisliti o profilaksi PJP/PCP.

Okužbe

Everolimus ima imunosupresivne lastnosti in lahko pri bolnikih poveča nagnjenost k okužbam, ki jih povzročajo bakterije, glivice, virusi ali protozoji, vključno z okužbami z oportunističnimi patogeni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Afinitor, so opisovali lokalne in sistemske okužbe, vključno s pljučnico, z drugimi bakterijskimi okužbami, z invazivnimi glivičnimi okužbami, kot so aspergiloza, kandidoza in PJP/PCP in z virusnimi okužbami, vključno z reaktivacijo virusa hepatitisa B. Nekatere od teh okužb so potekale v hudi obliki (so povzročile na primer sepso, odpoved dihanja ali jeter), v nekaterih primerih so se končale s smrtjo.

Zdravniki in bolniki se morajo zavedati, da zdravilo Afinitor povečuje tveganje za okužbe. Če prisotne okužbe je treba ustrezno zdraviti in jih v celoti odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor. Zdravniki morajo biti v času jemanja zdravila Afinitor pri bolniku pozorni na simptome in znake okužbe. Če ugotovijo okužbo, morajo takoj začeti z ustreznim zdravljenjem in razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Afinitor.

Če se pri bolniku ugotovi invazivno sistemsko glivično okužbo, je treba zdravljenje z zdravilom Afinitor takoj in dokončno ukiniti, bolnika pa zdraviti z ustreznimi protiglivičnimi zdravili.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z everolimusom, so poročali o pojavu PJP/PCP, ki se je pri nekaj bolnikih končala s smrtjo. PJP/PCP je lahko povezana s sočasno uporabo kortikosteroidov ali drugih zdravil z imunosupresivnim delovanjem. Kadar je potrebno sočasno zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivnimi zdravili, je treba razmisliti o profilaksi PJP/PCP.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi everolimusa so opazali preobčutljivostne reakcije s simptomi, kot so med drugimi anafilaksija, dispneja, navali rdečice, bolečina v prsnem košu ali angioedem (na primer otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez njega) (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (na primer z ramiprilom) je tveganje za pojav angioedema večje (na primer otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez njega) (glejte poglavje 4.5).

Stomatitis

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Afinitor, je najpogostejše poročan neželeni učinek stomatitis, ki vključuje razjede v ustni votlini in vnetje ustne sluznice (glejte poglavje 4.8). Stomatitis se večinoma

pojavlja v prvih 8 tednih zdravljenja. Po podatkih študije z eno študijsko skupino pri pomenopavzalnih bolnicah z rakom dojke, ki so prejemale zdravilo Afinitor skupaj z eksemestanom, lahko kortikosteroidna oralna raztopina brez alkohola, ki jo bolniki uporabljajo kot raztopino za izpiranje ust v prvih 8 tednih zdravljenja, zmanjša pogostnost in izraženost stomatitisa (glejte poglavje 5.1). Obvladovanje stomatitisa lahko zato vključuje profilaktično in terapevtsko uporabo zdravil za lokalno uporabo, kot je kortikosteroidna oralna raztopina brez alkohola v obliki raztopine za izpiranje ust. Pri tem pa se je treba izogibati izdelkom za izpiranje ust, ki vsebujejo alkohol, vodikov peroksid, jod ali izvlečke timijana, ker bi lahko poslabšali stanje. Pri bolnikih, zlasti tistih, ki prejemajo steroidna zdravila, je priporočeno spremljanje za odkrivanje in zdravljenje morebitnih glivičnih okužb. Če ni ugotovljena glivična okužba, se protiglivičnih zdravil ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Primeri ledvične odpovedi

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Afinitor, so opazali primere ledvične odpovedi (vključno z akutno ledvično odpovedjo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Treba je spremljati ledvično funkcijo, še zlasti kadar so prisotni tudi drugi dejavniki tveganja, ki lahko dodatno poslabšajo delovanje ledvic.

Laboratorijske preiskave in spremljanje

Ledvična funkcija

Poročali so o zvišanih vrednostih kreatinina v serumu, običajno v blagi obliki, in o proteinuriji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor in občasno med zdravljenjem je priporočeno spremljanje ledvične funkcije, vključno z določanjem vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN), proteinov v urinu ali kreatinina v serumu.

Glukoza v krvi

Poročali so o hiperglikemiji (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje koncentracije glukoze v serumu na tešče. Pogostejše spremljanje je priporočeno v primeru sočasne uporabe zdravila Afinitor z drugimi zdravili, ki lahko sprožijo hiperglikemijo. Če se le da, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor urediti koncentracije glukoze v krvi.

Lipidi v krvi

Poročali so o dislipidemiji (vključno s hiperholesterolemijo in hipertrigliceridemijo). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje holesterola in trigliceridov v krvi ter ustrezno zdravljenje.

Hematološki parametri

Poročali so o znižanih koncentracijah hemoglobina, limfocitov, nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor in periodično med zdravljenjem je priporočeno spremljanje celotne krvne slike.

Funkcionalni karcinoidni tumorji

V randomiziranem, dvojno slepem multicentričnem preskušanju z bolniki, ki so imeli funkcionalne karcinoidne tumorje, so proučevali uporabo zdravila Afinitor skupaj z depo obliko oktreotida v primerjavi z uporabo placeba skupaj z depo obliko oktreotida. V študiji niso dosegli stopnje za oceno primarnega cilja opazovanja učinkovitosti (preživetja brez napredovanja bolezni), rezultati vmesne analize pa so pokazali numerično daljše celotno preživetje v skupini bolnikov, ki so prejemali placebo skupaj z depo obliko oktreotida. Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Afinitor pri bolnikih s funkcionalnimi karcinoidnimi tumorji torej nista bili potrjeni.

Prognostični dejavniki pri nevroendokrinih tumorjih gastrointestinalnega ali pljučnega izvora

Pri bolnikih z nefunkcionalnimi nevroendokrinimi tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora in dobrimi izhodiščnimi prognostičnimi dejavniki, kot so ileum kot primarno mesto izvora tumorja in

normalne vrednosti kromogranina A ali bolniki brez zajetosti kosti, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Afinitor oceniti razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja pri vsakem bolniku posamezno. Pri bolnikih z ileumom, kot primarnim mestom izvora tumorja, so na voljo omejeni dokazi o pozitivnih učinkih na preživetje brez napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1).

Interakcije

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 in/ali izlivne črpalke več učinkovin P-glikoproteina (PgP). Če se sočasni uporabi zmernega zaviralca ali induktorja CYP3A4 in/ali P-glikoproteina ni mogoče izogniti, je treba skrbno spremljati bolnikovo klinično sliko. Razmisliti je treba o prilagajanju odmerka zdravila Afinitor glede na predvideno AUC (glejte poglavje 4.5).

Sočasno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP3A4/PgP povzroča izrazito zvišanje koncentracije everolimusa (glejte poglavje 4.5). Zaenkrat ni dovolj podatkov, da bi lahko oblikovali priporočila za odmerjanje v takem primeru, zato sočasna uporaba zdravila Afinitor in močnih zaviralcev ni priporočena.

Pri uporabi zdravila Afinitor v kombinaciji s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom je potrebna previdnost zaradi možnosti, da pride do interakcij. Pri jemanju zdravila Afinitor skupaj s peroralnimi substrati CYP3A4 z nizkim terapevtskim indeksom (na primer s pimozidom, s terfenadinom, z astemizolom, s cisapridom, s kinidinom ali z derivati ergot alkaloidov) je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov, ki so navedeni v podatkih o zdravilu posameznega peroralnega substrata CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razreda A po Child-Pughovi lestvici), zmerno (razreda B po Child-Pughovi lestvici) in hudo (razreda C po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter je bila izpostavljenost everolimusu povečana (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Afinitor se pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) priporoča samo, če možna korist odtehta tveganje (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaenkrat ni na voljo ustreznih kliničnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila, na podlagi katerih bi lahko priporočili prilagajanje odmerjanja za obvladovanje neželenih učinkov pri bolnikih z okvaro jeter.

Cepiva

Med zdravljenjem z zdravilom Afinitor se je treba izogibati uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.5).

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zapleti pri celjenju ran

Slabo celjenje ran je značilnost celotne skupine derivatov rapamicina, vključno z everolimusom, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Afinitor v obdobju po operaciji.

Zapleti pri radioterapiji

Poročali so o resnih in hudih reakcijah na obsevanje (kot so radiacijski ezofagitis, radiacijski pnevmonitis in radiacijske poškodbe kože), ki so vključevale tudi smrtne primere, kadar je bil everolimus uporabljen med radioterapijo ali v kratkem času po njej. Pri bolnikih, ki znotraj kratkega

časovnega obdobja uporabljajo everolimus in prejemajo radioterapijo, je zato potrebna previdnost glede možnega potenciranja toksičnih učinkov radioterapije.

Poleg tega so pri bolnikih, ki so jemali everolimus in so predhodno prejemali radioterapijo, poročali o sindromu pomnjenja obsevanja (radiation recall syndrom). V primeru pojava sindroma pomnjenja obsevanja je treba razmisliti o prekinitvi ali prenehanju zdravljenja z everolimusom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Everolimus je substrat sistema CYP3A4, pa tudi substrat in zmeren zaviralec P-glikoproteina. Zato na absorpcijo in kasneje na izločanje everolimusa lahko vplivajo snovi, ki vplivajo na CYP3A4 in/ali na P-glikoprotein. *In vitro* je everolimus kompetitivni zaviralec CYP3A4 in mešan zaviralec CYP2D6.

V preglednici 2 spodaj so navedene ugotovljene in teoretične interakcije z izbranimi zaviralci in induktorji CYP3A4 in P-glikoproteina.

Zaviralci CYP3A4 in P-glikoproteina, ki zvišujejo koncentracijo everolimusa

Snovi, ki zavirajo CYP3A4 ali P-glikoprotein, lahko zvišajo koncentracijo everolimusa v krvi, ker zmanjšujejo njegov metabolizem ali njegov transport iz črevesnih celic.

Induktorji CYP3A4 in P-glikoproteina, ki znižujejo koncentracijo everolimusa

Snovi, ki inducirajo CYP3A4 ali P-glikoprotein, lahko znižajo koncentracijo everolimusa v krvi, ker povečujejo njegov metabolizem ali njegov transport iz črevesnih celic.

Preglednica 2 Vpliv drugih učinkovin na everolimus

Učinkovine glede na vrsto interakcije	Interakcija – sprememba razmerja AUC/C _{max} everolimusa razmerje geometričnih sredin (obseg dejanskih razmerij)	Priporočila pri sočasnem odmerjanju
Močni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina		
ketokonazol	AUC ↑15,3-krat (od 11,2 do 22,5) C _{max} ↑4,1-krat (od 2,6 do 7,0)	Sočasna uporaba zdravila Afinitor in močnih zaviralcev ni priporočena.
itrakonazol, posakonazol, vorikonazol	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati veliko zvišanje koncentracije everolimusa.	
telitromicin, klaritromicin		
nefazodon		
ritonavir, atazanavir, sakvinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Zmerni zaviralci CYP3A4/P-glikoproteina		
eritromicin	AUC ↑4,4-krat (od 2,0 do 12,6) C _{max} ↑2,0-krat (od 0,9 do 3,5)	Če se uporabi zdravila Afinitor v kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A4 ali P-glikoproteina ne da izogniti, je potrebna previdnost. Če bolnik potrebuje sočasno uporabo zmerne zaviralca CYP3A4 ali
imatinib	AUC ↑ 3,7-krat C _{max} ↑ 2,2-krat	

verapamil	AUC ↑3,5-krat (od 2,2 do 6,3) C_{max} ↑2,3-krat (od 1,3 do 3,8)	P-glikoproteina, je treba razmisliti o znižanju odmerka na 5 mg na dan ali na 2,5 mg na dan. Vendar pa ni nobenih kliničnih podatkov o takem prilagajanju odmerkov. Zaradi razlik med posamezniki priporočeni odmerki morda ne bodo najbolj ustrezni pri vseh, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede neželenih učinkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri ukinitvi zmerne zaviralca je treba upoštevati, da se zaviralec izloča iz telesa vsaj 2 do 3 dni (povprečen čas izločanja najpogosteje uporabljenih zmernih zaviralcev) in po tem času vrniti odmerek zdravila Afinitor na odmerek pred začetkom sočasne uporabe.
peroralni ciklosporin	AUC ↑2,7-krat (od 1,5 do 4,7) C_{max} ↑1,8-krat (od 1,3 do 2,6)	
kanabidiol (zaviralec P-glikoproteina)	AUC ↑2,5-krat C_{max} ↑2,5-krat	
flukonazol	Interakcije niso raziskane.	
diltiazem	Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
dronedaron	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
amprenavir, fosamprenavir	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu.	
sok grenivke ali druga živila, ki vplivajo na CYP3A4/P-glikoprotein	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati povečano izpostavljenost zdravilu (učinki so lahko zelo različni).	Uporabi teh kombinacij se je treba izogibati.
Močni in zmerni induktorji CYP3A4		
rifampicin	AUC ↓63 % (od 0 do 80 %) C_{max} ↓58 % (od 10 do 70 %)	Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati. Če bolnik potrebuje sočasno uporabo močnega induktorja CYP3A4, je treba razmisliti o zvišanju odmerka zdravila Afinitor z 10 mg na dan na 20 mg na dan v korakih po 5 mg ali manj, in sicer 4. in 8. dan po začetku zdravljenja z induktorjem. Pri uporabi tega odmerka se AUC predvidoma spremeni tako, da doseže vrednost, ki bi jo imela brez sočasne uporabe induktorjev. Vendar pa ni nobenih kliničnih podatkov o takem prilagajanju odmerkov. Pri ukinitvi zdravljenja z induktorjem je treba upoštevati, da se induktor izloča iz telesa vsaj 3 do 5 dni (sprejemljivo obdobje, v katerem se znatno zmanjša indukcija encima) in po tem času vrniti odmerek zdravila Afinitor na odmerek pred začetkom sočasne uporabe.
deksametazon	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	
efavirenz, nevirapin	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	
šentjanževka (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Interakcije niso raziskane. Mogoče je pričakovati precej zmanjšano izpostavljenost zdravilu.	V času zdravljenja z everolimusom se ne sme jemati pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko.

Zdravila, pri katerih bi everolimus lahko vplival na njihovo koncentracijo v plazmi

Glede na rezultate *in vitro* študij sistemska koncentracija, do katere pride po peroralnem odmerjanju 10 mg na dan, praktično ne more zavirati P-glikoproteina, CYP3A4 in CYP2D6. Ni pa mogoče povsem izključiti zaviranja CYP3A4 in P-glikoproteina v črevesu. Rezultati študije interakcij pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da je sočasna uporaba everolimusa in peroralnega odmerka midazolama, ki je občutljiv predstavnik substratov CYP3A, povzročila zvišanje C_{max} midazolama za 25 % in povečanje $AUC_{(0-inf)}$ midazolama za 30 %. Do tega je po vsej verjetnosti prišlo zato, ker je everolimus zaviral delovanje CYP3A4 v črevesu. Everolimus bi tako lahko vplival na biološko uporabnost sočasno uporabljenih peroralnih substratov CYP3A4, klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sistemsko apliciranih substratov CYP3A4 pa ni pričakovati (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba everolimusa in depo oblike oktreotida je zvišala C_{min} oktreotida z razmerjem geometričnih sredin (everolimus/placebo) 1,47. Klinično pomembnega vpliva na učinkovitostni odziv na everolimus pri bolnikih z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji ni bilo mogoče potrditi.

Sočasna uporaba everolimusa in eksemestana je zvišala C_{min} eksemestana za 45 %, njegovo C_{2h} pa za 64 %, vendar pa se ustrezni koncentraciji estradiola v stanju dinamičnega ravnovesja (po 4 tednih) med obema zdravljenima skupinama nista razlikovali. Pri bolnicah z napredovalim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, ki so prejemale kombinacijo obeh zdravil, niso opazili povečanega obsega neželenih učinkov, ki bi bili povezani z eksemestanom. Zvišanje koncentracije eksemestana po vsej verjetnosti ne vpliva na učinkovitost ali varnost zdravljenja.

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci angiotenzinske konvertaze (na primer z ramiprilom) je tveganje za pojav angioedema večje (glejte poglavje 4.4).

Cepiva

Zdravilo Afinitor lahko vpliva na imunski odziv na cepljenje, zato je lahko cepljenje med zdravljenjem z zdravilom Afinitor manj učinkovito. Med zdravljenjem z zdravilom Afinitor se je treba izogibati uporabi živih cepiv (glejte poglavje 4.4). Primeri živih cepiv so: intranazalno cepivo proti gripi, cepiva proti ošpicam, mumpsu, rdečkam, peroralno cepivo proti poliomielitisu, cepivo BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), cepivi proti rumeni mrzlici in noricam ter cepivo vrste TY21a proti tifoidni mrzlici.

Radioterapija

Pri bolnikih, ki jemljejo everolimus, so poročali o potenciranju toksičnih učinkov radioterapije (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo v času jemanja everolimusa in do 8 tednov po zaključku zdravljenja z njim uporabljati zelo učinkovito kontracepcijsko metodo (kot so peroralne, injekcijske ali implantacijske hormonske metode za nadzor rojstev brez estrogenov, kontraceptivi, ki temeljijo na progesteronu, histerektomija, podvezovanje jajcevodov, popolna abstinenca, metode z uporabo fizične pregrade, maternični vložek [IUD] in/ali sterilizacija ženske ali moškega). Moškim bolnikom ne bi smeli prepovedati, da poskušajo zaploditi otroke.

Nosečnost

O uporabi everolimusa pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja, vključno s škodljivim delovanjem na zarodek in plod (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba everolimusa ni priporočena med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se everolimus izloča v materino mleko pri človeku. Pri podganah everolimus in/ali njegovi metaboliti brez težav prehajajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato ženske, ki jemljejo everolimus, ne smejo dojit v času zdravljenja in še 2 tedna po prejemu zadnjega odmerka.

Plodnost

Možnost everolimusa, da povzroči neplodnost pri bolnikih moškega in ženskega spola, ni znana, vendar pa so pri bolnicah opazili amenorejo (sekundarno amenorejo in druge menstrualne motnje) in hkrati prisotno neuravnoteženost razmerja luteinizirajoči hormon (LH)/folikle stimulirajoči hormon (FSH). Glede na ugotovitve nekliničnih študij lahko zdravljenje z everolimusom ogroža moško in žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Afinitor ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju s stroji, če pri njih v času zdravljenja z zdravilom Afinitor prihaja do utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnostne lastnosti zdravila izhajajo iz združenih podatkov 2.879 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Afinitor v enajstih kliničnih študijah, med katerimi je bilo pet randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij faze III in šest z odobrenimi indikacijami povezanih odprtih študij faze I in faze II.

V združenih podatkih o varnosti zdravila so bili najpogostejši neželeni učinki (s pogostnostjo $\geq 1/10$, navedeni po padajoči pogostnosti) vnetje ustne sluznice, izpuščaj, utrujenost, diareja, okužbe, navzea, zmanjšan apetit, anemija, disgevizija, pljučnica, periferni edemi, hiperglikemija, astenija, srbenje, znižana telesna masa, hiperholesterolemija, krvavitev iz nosu, kašelj in glavobol.

Najpogostejši neželeni učinki 3.-4. stopnje (z incidenco $\geq 1/100$ do $< 1/10$) so bili vnetje ustne sluznice, anemija, hiperglikemija, okužbe, utrujenost, diareja, pnevmonitis, astenija, trombocitopenija, nevtropenija, dispneja, proteinurija, limfopenija, krvavitev, hipofosfatemija, izpuščaj, hipertenzija, pljučnica, zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze (ALT), zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze (AST) in sladkorna bolezen. Stopnje izraženosti so opredeljene po dokumentu Skupni terminološki kriteriji za neželene dogodke verzija 3.0 in 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V preglednici 3 so prikazane kategorije pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali na podlagi združene analize podatkov za skupno oceno varnosti zdravila. Neželeni učinki so naštet v skladu s skupinami organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA in po kategorijah pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$)

do <1/10); občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100); redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000); zelo redki (<1/10.000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	okužbe ^{a, *}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	anemija
pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, levkopenija, limfopenija
občasni	pancitopenija
redki	izolirana eritrocitna aplazija
Bolezni imunskega sistema	
občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	zmanjšan apetit, hiperglikemija, hiperholesterolemija
pogosti	hipertrigliceridemija, hipofosfatemija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija, hipokaliemija, dehidracija, hipokalcemija
Psihiatrične motnje	
pogosti	nespečnost
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	disgevizija, glavobol
občasni	agevizija
Očesne bolezni	
pogosti	edem vek
občasni	konjunktivitis
Srčne bolezni	
občasni	kongestivno popuščanje srca
Žilne bolezni	
pogosti	krvavitev ^b , hipertenzija, limfedem ^g
občasni	navali rdečice, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	pljučnica ^c , krvavitev iz nosu, kašelj
pogosti	dispneja
občasni	hemoptiza, pljučna embolija
redki	sindrom akutne dihalne stiske
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	vnetje ustne sluznice ^d , diareja, navzea
pogosti	bruhanje, suha usta, bolečine v trebuhu, vnetje sluznic, bolečine v ustih, dispepsija, disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti	zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze, zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	izpuščaj, srbenje
pogosti	suha koža, bolezni nohtov, blaga alopecija, akne, rdečina, lomljenje nohtov, palmo-plantarna eritrodisestezija (sindrom dlani in stopal), luščenje kože, kožne spremembe
redki	angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v sklepih
Bolezni sečil	
pogosti	proteinurija*, zvišana koncentracija kreatinina v krvi, ledvična odpoved*
občasni	povečano odvajanje urina čez dan, akutna ledvična odpoved*

Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	neredne menstrualne krvavitve ^e
občasni	amenoreja ^{e*}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	utrujenost, astenija, periferni edemi
pogosti	zvišana telesna temperatura
občasni	nekardialna bolečina v prsnem košu, slabo celjenje ran
Preiskave	
zelo pogosti	znižana telesna masa
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
neznana ^f	sindrom pomnjenja obsevanja (radiation recall sindrom), potenciranje reakcij na radioterapijo
* a b c d e f g	glejte podpoglavje “Opis izbranih neželenih učinkov” vklučuje vse učinke, ki sodijo v organski sistem “Infekcijske in parazitske bolezni”, vključno s pljučnico in okužbami sečil (pogosti), bronhitisom, okužbo s herpes zoster, sepsom, abscesom in posameznimi primeri oportunističnih okužb [na primer aspergiloza, kandidoza, PJP/PCP in hepatitis B (glejte tudi poglavje 4.4)] (vsi občasni) ter z virusnim miokarditisom (redki). vklučuje različne krvavitve na različnih delih telesa, ki niso navedene posamezno vključno s pljučnico (zelo pogosta), intersticijsko boleznijo pljuč, infiltracijo pljuč (pogosti) in pljučno alveolarno krvavitvijo, toksičnimi učinki na pljuča in alveolitisom (redki) vključno z vnetjem ustne sluznice (zelo pogost), aftoznim stomatitisom, razjedo v ustih in na jeziku (pogosti) ter pekočimi bolečinami v jeziku in vnetjem jezika (občasni) pogostnost temelji na številu žensk v starosti od 10 do 55 let iz združene baze podatkov Neželeni učinek so zaznali v času trženja zdravila. Neželeni učinek je bil ugotovljen na osnovi poročil v času trženja zdravila. Pogostnost je bila opredeljena na osnovi združenih podatkov o varnosti iz onkoloških študij.

Opis izbranih neželenih učinkov

V poročilih iz kliničnih študij in spontanah poročilih na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg je bil everolimus pogosto povezan z resnimi primeri reaktivacije virusa hepatitisa B, tudi s takimi s smrtnim izidom. Reaktivacija okužbe je v obdobju zaviranja imunskega odziva pričakovan pojav.

V poročilih iz kliničnih študij in spontanah poročilih na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so everolimus povezovali s primeri ledvične odpovedi (vključno s smrtnim izidom) in s proteinurijo. Priporočeno je spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

V poročilih iz kliničnih študij in spontanah poročilih na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg so everolimus povezovali s primeri amenoreje (sekundarne amenoreje in drugih menstrualnih motenj).

Glede na poročila iz kliničnih študij in spontana poročila po prihodu zdravila na trg je everolimus povezan s primeri PJP/PCP, ki se je pri nekaj bolnikih končala s smrtjo (glejte poglavje 4.4).

V poročilih iz kliničnih študij in spontanah poročilih po prihodu zdravila na trg so navajali angioedem tako pri sočasni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze kot brez sočasne uporabe teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Po združenih podatkih o varnosti zdravila je bilo 37 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Afinitor, starih ≥ 65 let. Število bolnikov, pri katerih je bilo zaradi neželenega učinka treba prekiniti uporabo zdravila, je bilo večje med bolniki, ki so bili stari ≥ 65 let (20 % v primerjavi s 13 %). Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, so bili pljučnica (vključno z intersticijsko boleznijo pljuč), vnetje ustne sluznice, utrujenost in dispneja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je zelo malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh. Posamezne odmerke do 70 mg so bolniki prenašali z akutnimi simptomi, ki so bili sprejemljivi. V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein-kinaze, oznaka ATC: L01EG02

Mehanizem delovanja

Everolimus je selektiven zaviralec mTOR (tarče rapamicina pri sesalcih, mammalian target of rapamycin). mTOR je serin/treonin-kinaza ključnega pomena, za katere aktivnost je znano, da je pri človeku povečana pri številnih rakavih boleznih. Everolimus se veže na znotrajcelični protein FKBP-12, s katerim tvori kompleks, ki zavira delovanje mTOR kompleksa-1 (mTORC1). Zaviranje prenosa signala z mTORC1 ovira proces translacije in sintezo proteinov, tako da zmanjšuje delovanje S6 ribosomske protein-kinaze (S6K1) in vezavnega proteina za evkariontski dejavnik podaljševanja 4E (eukaryotic elongation factor 4E-binding protein, 4EBP-1), ki uravnava proteine, vpletene v celični ciklus, angiogenezo in glikolizo. S6K1 naj bi na estrogenskih receptorjih fosforilirala aktivacijsko domeno 1, ki je odgovorna za od liganda neodvisno aktivacijo receptorja. Everolimus znižuje koncentracijo rastnega dejavnika za žilni endotelij (vascular endothelial growth factor, VEGF), ki krepi procese razvoja žil v tumorju. Everolimus je močan zaviralec rasti in proliferacije tumorskih celic, endotelijskih celic, fibroblastov in s krvnimi žilami povezanih gladkih mišičnih celic, pokazalo pa se je, da zmanjšuje tudi obseg glikolize v trdih tumorjih *in vitro* in *in vivo*.

Klinična učinkovitost in varnost

Napredovali rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji faze III BOLERO-2 (z oznako CRAD001Y2301) so primerjali kombinirano zdravljenje z zdravilom Afinitor in eksemestanom s kombinacijo placeba in eksemestana pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim, na estrogenske receptorje pozitivnim in HER2/neu negativnim rakom dojke, pri katerih je prišlo do ponovitve ali napredovanja bolezni po predhodnem zdravljenju z letrozolom ali anastrozolom. Randomizacija je bila stratificirana glede na dokumentirano občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje in glede na prisotnost visceralnih metastaz. Občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje je bila opredeljena bodisi kot (1) dokumentirana klinična korist (popoln odziv, delen odziv, stabilna bolezen ≥ 24 tednov) najmanj

enega predhodno uporabljenega hormonskega zdravila pri zdravljenju napredovalega raka ali kot (2) najmanj 24 mesecev dopolnilnega hormonskega zdravljenja pred ponovitvijo bolezni.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki ga je raziskovalec (lokalni radiolog) ocenil s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Podporne analize preživetja brez napredovanja bolezni so opravili na osnovi centralne neodvisne radiološke ocene.

Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili celotno preživetje, delež bolnic z objektivnim odzivom, delež bolnic s klinično koristjo, varnost, spremembe v kakovosti življenja (QoL) in čas do poslabšanja stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

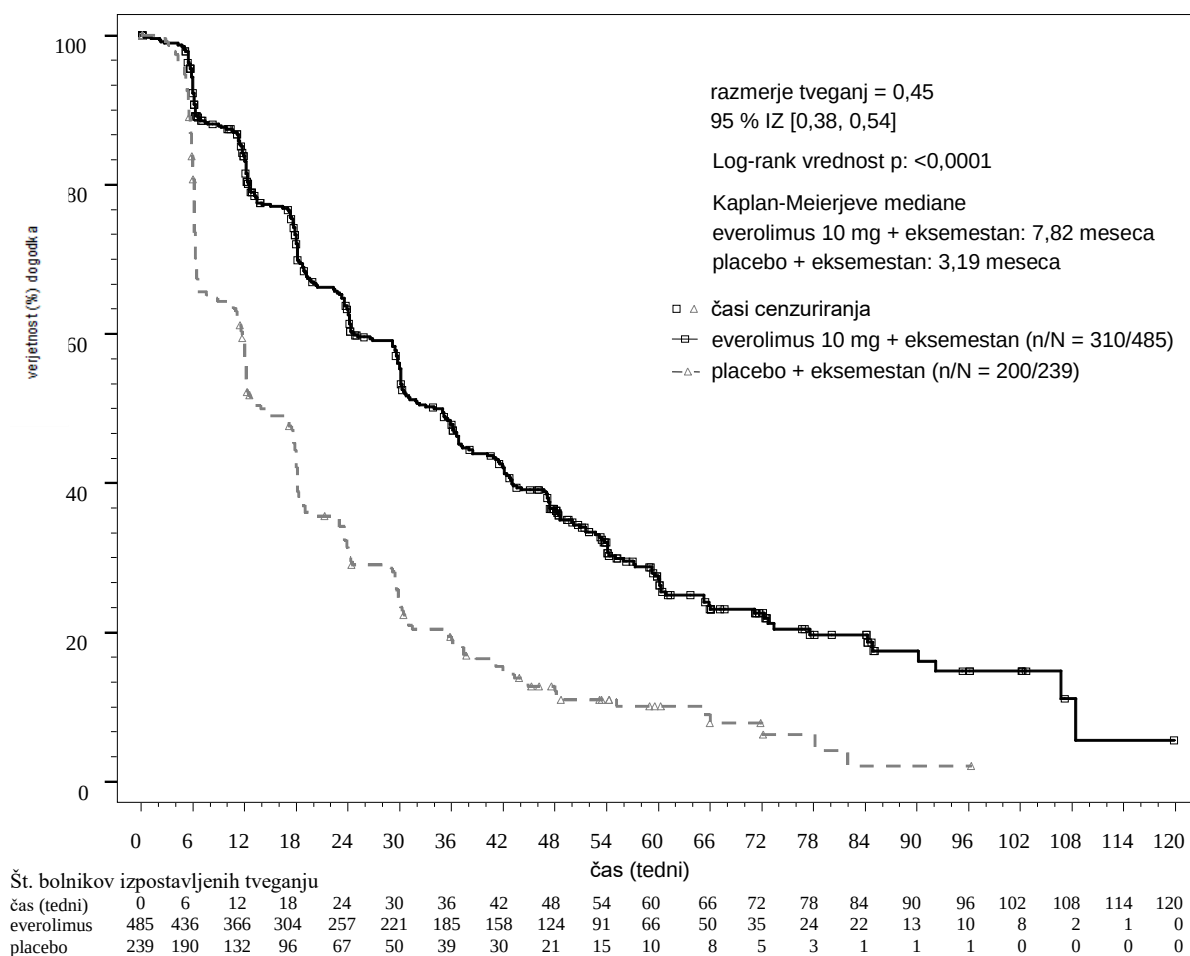
Skupno so 724 bolnic randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejemale kombinacijo everolimusa (10 mg dnevno) in eksemestana (25 mg dnevno) (n=485) ali kombinacijo placeba in eksemestana (25 mg dnevno) (n=239). V času končne analize celotnega preživetja je bila mediana trajanja zdravljenja z everolimusom 24,0 tedna (v razponu od 1,0 do 199,1 tedna). Mediana trajanja zdravljenja z eksemestanom je bila daljša v skupini bolnic, ki je prejemale everolimus in eksemestan, in sicer 29,5 tedna (1,0 do 199,1) v primerjavi s 14,1 tedna (1,0 do 156,0 tedna) v skupini bolnic, ki je prejemale placebo in eksemestan.

Rezultati učinkovitosti glede primarnega cilja opazovanja izhajajo iz končne analize preživetja brez napredovanja bolezni (glejte preglednico 4 in sliko 1). Bolnice iz skupine, ki je prejemale placebo in eksemestan, ob napredovanju bolezni niso prešle na zdravljenje z everolimusom.

Preglednica 4 Rezultati učinkovitosti v študiji BOLERO-2

Analiza	Afinitor^a n=485	placebo^a n=239	razmerje tveganj	vrednost p
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece) (95 % IZ)				
ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca	7,8 (6,9 do 8,5)	3,2 (2,8 do 4,1)	0,45 (0,38 do 0,54)	<0,0001
ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca	11,0 (9,7 do 15,0)	4,1 (2,9 do 5,6)	0,38 (0,31 do 0,48)	<0,0001
mediana celotnega preživetja (mesece) (95% IZ)				
mediana celotnega preživetja	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426
najboljši skupni odziv (%) (95 % IZ)				
delež bolnic z objektivnim odzivom ^b	12,6 % (9,8 do 15,9)	1,7 % (0,5 do 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
delež bolnic s klinično koristjo ^c	51,3 % (46,8 do 55,9)	26,4 % (20,9 do 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e
^a skupaj z eksemestanom ^b delež bolnic z objektivnim odzivom = delež bolnic s popolnim ali z delnim odzivom ^c delež bolnic s klinično koristjo = delež bolnic s popolnim ali z delnim odzivom ali s stabilno boleznijo ≥24 tednov ^d navedba smiselno ni potrebna ^e vrednost p je pridobljena na podlagi eksaktnega Cochran-Mantel-Haenszelovega testa z uporabo stratificirane verzije Cochran-Armitage permutacijskega testa.				

Slika 1 BOLERO-2 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca)



Oceno vpliva zdravljenja na preživetje brez napredovanja bolezni so podprli z analizo preživetja brez napredovanja bolezni po načrtovanih podskupinah glede na oceno raziskovalca. V vseh analiziranih podskupinah (glede na leta, občutljivost na predhodno hormonsko zdravljenje, število zajetih organov, izhodiščni status kostnih lezij in prisotnost visceralnih metastaz, pa tudi po podskupinah glede na glavne demografske značilnosti in prognostične dejavnike) so opazili pozitiven učinek zdravljenja s kombinacijo everolimusa in eksemestana, pri čemer je ocenjeno razmerje tveganj (HR) v primerjavi s skupino s placebom in eksemestanom znašalo od 0,25 do 0,60.

Med obema zdravljenima skupinama niso opazili razlik v času do poslabšanja stanja splošne zmogljivosti za ≥ 5 % po lestvici QLQ-C30, s katero so ocenjevali celotno in funkcionalno sposobnost bolnic.

Študija BOLERO-6 (z oznako CRAD001Y2201) je bila randomizirana odprta študija faze II s tremi skupinami za primerjavo kombinacije everolimusa z eksemestanom, samega everolimusa in kapecitabina pri zdravljenju pomenopavzalnih žensk z na estrogenske receptorje pozitivnim in HER2/neu negativnim in lokalno napredovalim, ponovljenim ali metastatskim rakom dojke po ponovitvi ali napredovanju bolezni ob zdravljenju z letrozolom ali anastrozolom.

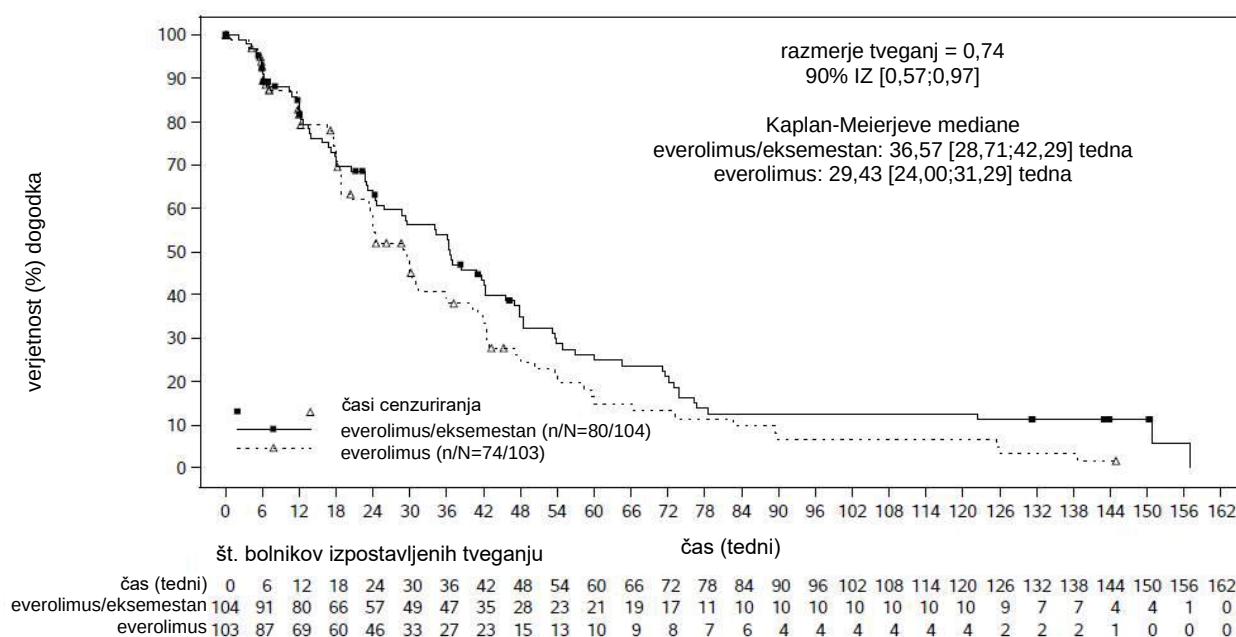
Primarni cilj študije je bila ocena razmerja tveganj za preživetje brez napredovanja bolezni pri zdravljenju s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi z zdravljenjem s samo everolimusom. Ključni sekundarni cilj študije je bila ocena razmerja tveganj za preživetje brez napredovanja bolezni pri zdravljenju s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi z zdravljenjem s kapecitabinom.

Med drugimi sekundarnimi cilji so bili ovrednotenje celotnega preživetja, deleža bolnic z objektivnim odzivom, deleža bolnic s klinično koristjo, varnosti, časa do poslabšanja stanja splošne zmogljivosti po lestvici ECOG, časa do poslabšanja kakovosti življenja (QoL) in zadovoljstva z zdravljenjem (z vprašalnikom TSQM za oceno zadovoljstva zdravljenja z zdravilom). Formalnih statističnih primerjav pri tem niso načrtovali.

Skupno so 309 bolnic randomizirali v razmerju 1:1:1 tako, da so prejemale kombinacijo everolimusa (10 mg dnevno) in eksemestana (25 mg dnevno) (n=104), samo everolimus (10 mg dnevno) (n=103) ali kapecitabin (v odmerku 1250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, ki mu sledi en teden odmora, torej s 3-tedenskim ciklusom) (n=102). V času presečnega datuma zbiranja podatkov je bila mediana trajanja zdravljenja 27,5 tedna (od 2,0 do 165,7 tedna) v skupini s kombinacijo everolimusa in eksemestana, 20 tednov (od 1,3 do 145,0 tedna) v skupini z everolimusom in 26,7 tedna (od 1,4 do 177,1 tedna) v skupini s kapecitabinom.

Rezultati končne analize podatkov o preživetju brez napredovanja bolezni pri 154 dogodkih v povezavi s preživetjem brez napredovanja bolezni na osnovi presoje lokalnih raziskovalcev so pokazali, da je ocenjeno razmerje tveganj 0,74 (90-odstotni IZ: 0,57, 0,97) v prid skupine s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi s skupino s samo everolimusom. Mediana trajanja preživetja brez napredovanja bolezni je bila 8,4 meseca (90-odstotni IZ: 6,6, 9,7) oziroma 6,8 meseca (90-odstotni IZ: 5,5, 7,2).

Slika 2 BOLERO-6 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca)



Pri vrednostih ključnih sekundarnih ciljev opazovanja za preživetje brez napredovanja bolezni je bilo ocenjeno razmerje tveganj 1,26 (90-odstotni IZ: 0,96, 1,66) v prid skupine s kapecitabinom v primerjavi s skupino s kombinacijo everolimusa in eksemestana na osnovi skupno 148 dogodkov v povezavi s preživetjem brez napredovanja bolezni.

Rezultati za sekundarni cilj opazovanja celotnega preživetja se niso ujemali z rezultati za primarni cilj opazovanja (preživetje brez napredovanja bolezni), saj so vrednosti kazale trend v prid skupini z uporabo samo everolimusa. Ocenjeno razmerje tveganj za primerjavo celotnega preživetja med skupino z uporabo samo everolimusa v primerjavi s kombinacijo everolimusa in eksemestana je bilo 1,27 (90-odstotni IZ: 0,95, 1,70). Ocenjeno razmerje tveganj za primerjavo celotnega preživetja med skupino s kombinacijo everolimusa in eksemestana v primerjavi s skupino s kapecitabinom je bilo 1,33 (90-odstotni IZ: 0,99, 1,79).

Napredovali nevroendokrini tumorji pankreatičnega izvora (pNET)

Študija RADIANT-3 (študija CRAD001C2324) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa študija faze III, v kateri so pri bolnikih z napredovalimi nevroendokrinimi tumorji pankreatičnega izvora primerjali zdravilo Afinitor s placebom, oba so bolniki prejeli skupaj z najboljšo podporno oskrbo. Rezultati te študije kažejo, da je zdravilo Afinitor statistično značilno klinično bolj koristno kot placebo z 2,4-krat večjim medianim trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni (11,04 meseca v primerjavi s 4,6 meseca), (z razmerjem tveganj (HR) 0,35; s 95-odstotnim IZ: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (glejte preglednico 5 in sliko 3).

V študijo RADIANT-3 so bili vključeni bolniki z dobro in zmerno diferenciranimi napredovalimi nevroendokrinimi tumorji pankreatičnega izvora, pri katerih je bolezen napredovala v 12 mesecih pred vključitvijo. V okviru najboljšje podporne oskrbe je bilo dovoljeno zdravljenje z analogi somatostatina.

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki so ga ocenjevali s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Po radiološko potrjenem napredovanju bolezni je raziskovalec lahko razkril, katero slepo zdravljenje je bolnik prejemal. Bolniki, ki so do tedaj prejeli placebo, so nato lahko odprto prejeli zdravilo Afinitor.

Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili varnost, delež bolnikov z objektivnim odzivom, trajanje odziva in celotno preživetje.

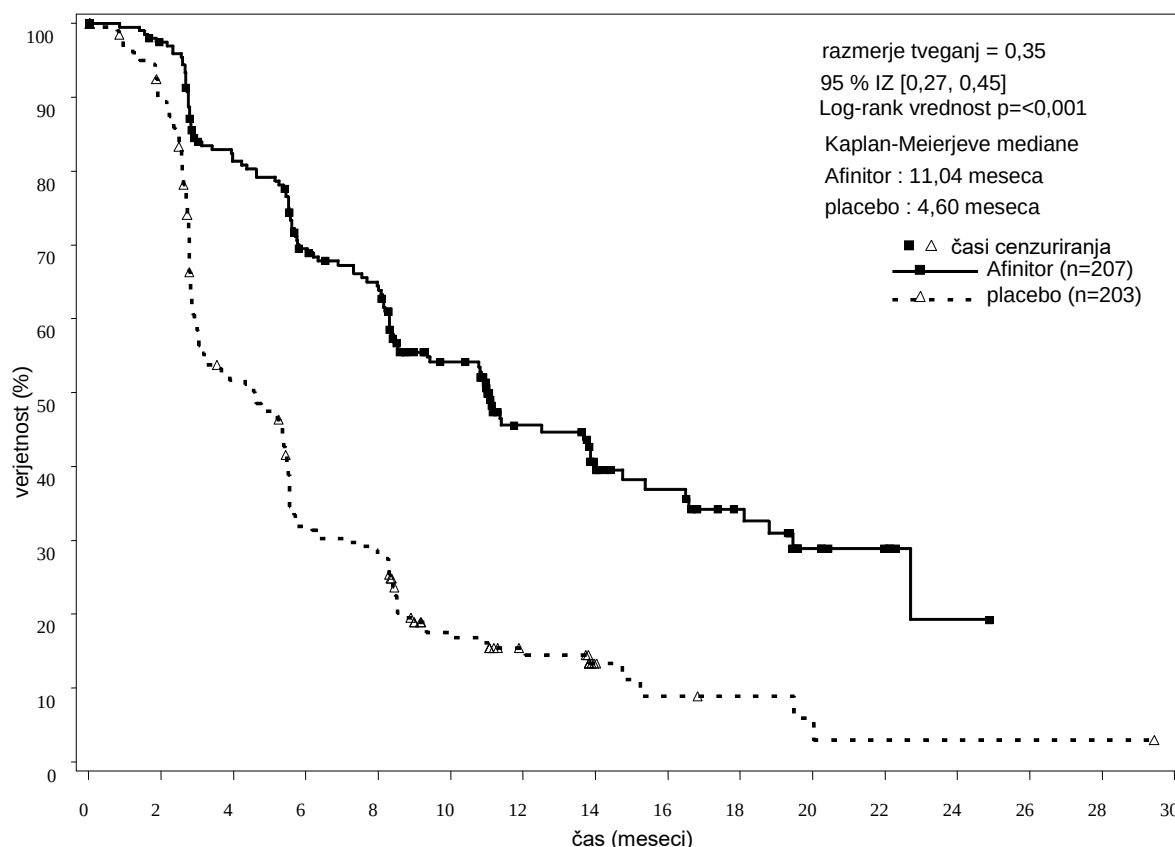
Skupno so v razmerju 1:1 randomizirali 410 bolnikov, in sicer tako da so prejeli bodisi zdravilo Afinitor 10 mg/dan ($n=207$) ali placebo ($n=203$). Demografske značilnosti so bile med skupinama enakovredno razporejene (mediana starost je bila 58 let, 55 % je bilo moških, 78,5 % belcev). Oseminpetdeset odstotkov bolnikov iz obeh skupin je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje. Mediana trajanja slepega zdravljenja v študiji je bila 37,8 tedna (v razponu od 1,1-129,9 tedna) pri bolnikih, ki so prejeli everolimus, in 16,1 tedna (v razponu od 0,4-147,0 tedna) pri tistih, ki so prejeli placebo.

Po napredovanju bolezni ali po razkritju, katero slepo zdravljenje je bolnik prejemal, je 172 od 203 bolnikov (84,7 %), ki so bili sprva randomizirani na uporabo placeba, prešlo na odprto uporabo zdravila Afinitor. Mediana trajanja odprtega zdravljenja je bila 47,7 tedna pri vseh bolnikih, 67,1 tedna pri 53 bolnikih, ki so bili randomizirani na uporabo everolimusa in so prešli na odprto uporabo everolimusa in 44,1 tedna pri 172 bolnikih, ki so bili randomizirani na uporabo placeba in so prešli na odprto uporabo everolimusa.

Preglednica 5 Študija RADIANT-3 – rezultati učinkovitosti

Populacija	Afinitor n=207	placebo n=203	razmerje tveganj (95 % IZ)	vred- nost p
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseci) (95 % IZ)				
ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
mediana celotnega preživetja (meseci) (95 % IZ)				
mediana celotnega preživetja	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

Slika 3 Študija RADIANT-3 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca)



Št. bolnikov, izpostavljenih tveganju

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

Napredovali neuroendokrini tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora

Študija RADIANT-4 (študija CRAD001T2302) je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija faze III, v kateri so primerjali zdravilo Afinitor s placebom, oba skupaj z najboljšo podporno oskrbo, pri bolnikih z napredovalimi dobro diferenciranimi (gradus 1 ali gradus 2) nefunkcionalnimi neuroendokrinimi tumorji gastrointestinalnega ali pljučnega izvora, ki nimajo in niso nikdar imeli simptomov karcinoidnega sindroma.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki so ga ocenjevali s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) na osnovi ocene neodvisnih radiologov. Podporno analizo preživetja brez napredovanja bolezni so opravili na osnovi pregleda lokalnih raziskovalcev v študiji. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili celotno preživetje (overall survival, OS), delež bolnikov z odzivom na zdravljenje (overall response rate), delež bolnikov z obvladano boleznijo (disease control rate), varnost, sprememba kakovosti življenja glede na oceno po vprašalniku FACT-G in čas do poslabšanja stanja zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (WHO PS).

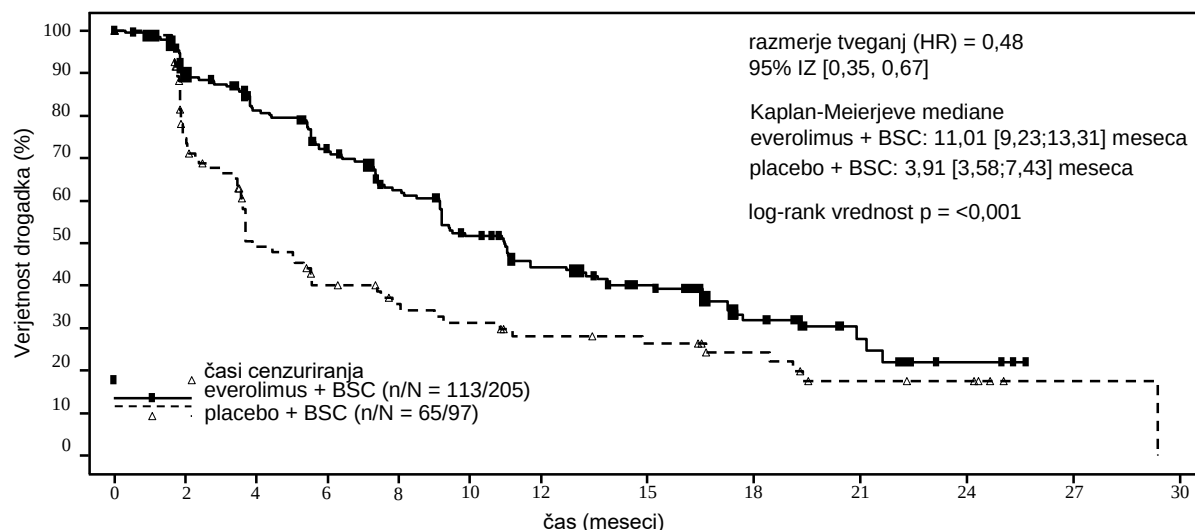
Skupno so v razmerju 2:1 randomizirali 302 bolnika, in sicer tako da so bolniki prejeli bodisi everolimus (10 mg na dan) (n=205) ali placebo (n=97). Demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile večinoma enakomerno razporejene (mediana starost 63 let [od 22 do 86], 76 % je bilo belcev, podoben delež bolnikov, ki so predhodno jemali analoge somatostatina). Mediana trajanja slepega zdravljenja v študiji je bila 40,4 tedna pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Afinitor, in 19,6 tedna pri tistih, ki so prejeli placebo. Po opravljeni primarni analizi preživetja brez napredovanja bolezni je 6 bolnikov iz skupine s placebom prešlo na odprto prejetje everolimusa.

Rezultati učinkovitosti glede primarnega cilja opazovanja preživetja brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca) izhajajo iz končne analize preživetja brez napredovanja bolezni (glejte preglednico 6 in sliko 4). Rezultati učinkovitosti za preživetje brez napredovanja bolezni (ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca) izhajajo iz končne analize celotnega preživetja (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Študija RADIANT-4 – Rezultati za preživetje brez napredovanja bolezni

Populacija	Afinitor n=205	placebo n=97	razmerje tveganj (95 % IZ)	vrednost p ^a
mediana preživetja brez napredovanja bolezni (mesece) (95 % IZ)				
ocena radiološkega izvida s strani neodvisnega pregledovalca	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,001
ocena radiološkega izvida s strani raziskovalca	14,39 (11,24, 17,97)	5,45 (3,71, 7,39)	0,40 (0,29, 0,55)	<0,001
^a vrednost p enosmernega stratificiranega log-rank testa				

Slika 4 Študija RADIANT-4 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (po pregledu neodvisnih radiologov)

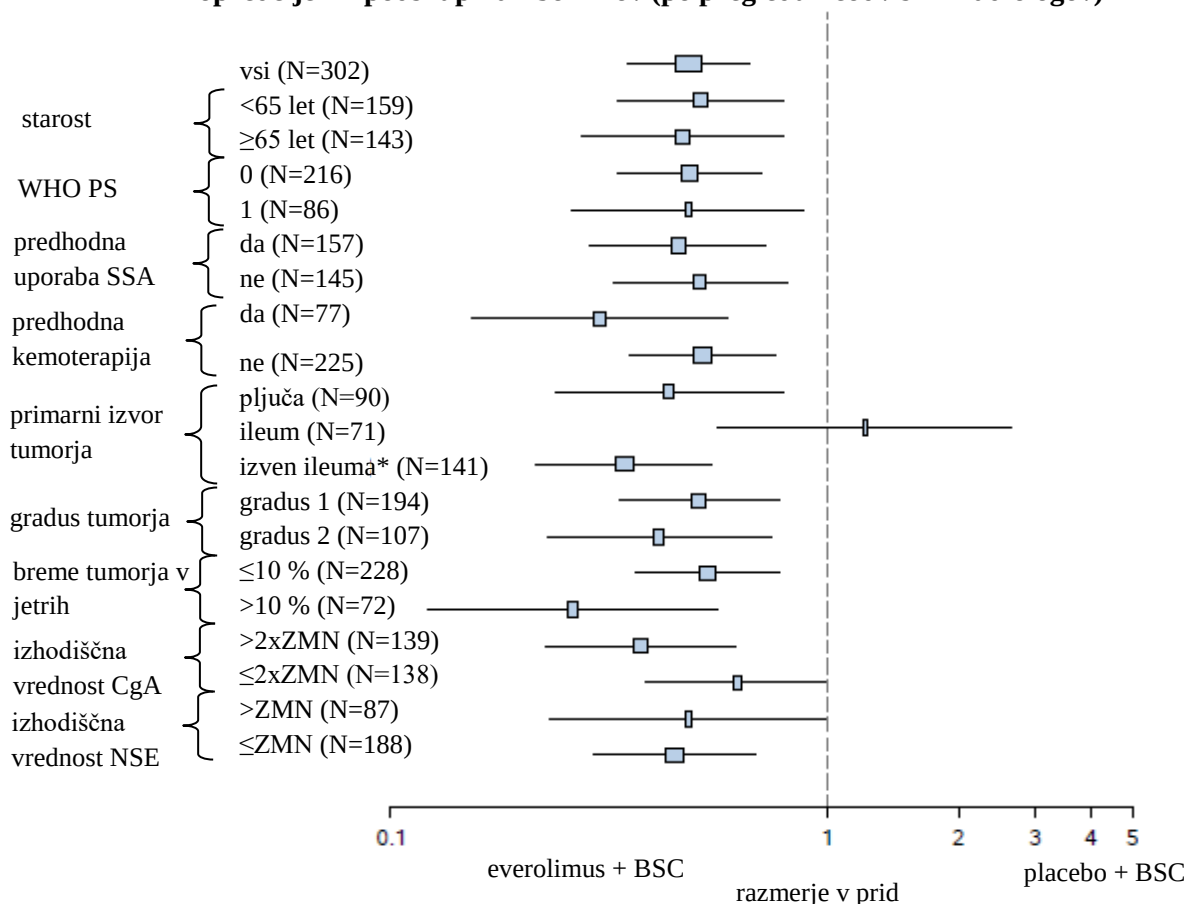


Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

čas (mesece)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

V okviru podporne analize so opazali pozitivne učinke zdravljenja v vseh podskupinah razen v podskupini bolnikov, pri katerih je bilo primarno mesto izvora tumorja ileum (ileum: razmerje tveganj HR=1,22 [95-odstotni IZ: 0,56 do 2,65]; izven ileuma: HR=0,34 [95-odstotni IZ: 0,22 do 0,54]; pljuča: HR=0,43 [95-odstotni IZ: 0,24 do 0,79]) (glejte sliko 5).

Slika 5 Študija RADIANT-4 – Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni po vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov (po pregledu neodvisnih radiologov)



WHO PS: stanje zmogljivosti po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije

SSA: analogi somatostatina (*somatostatin analogues*)

*izven ileuma: želodec, kolon, danka, slepič, slepo črevo, dvanajstnik, jejunum, karcinom neznanega izvora in druga gastrointestinalna mesta izvora tumorja

ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti

CgA: kromogranin A

NSE: nevronska specifična enolaza

BSC: najboljša podpora oskrba (*best supportive care*)

Razmerje tveganj (95-odstotni IZ) na podlagi stratificiranega Coxovega modela.

Rezultati končne analize celotnega preživetja niso pokazali statistično značilne razlike med bolniki, ki so v obdobju slepega zdravljenja v študiji prejeli zdravilo Afinitor, in tistimi, ki so prejeli placebo (razmerje tveganj HR=0,90 [95-odstotni IZ: 0,66 do 1,22]).

Med obema skupinama niso opazili razlike glede časa do definitivnega poslabšanja stanja zmogljivosti po lestvici WHO (razmerje tveganj=1,02; [95-odstotni IZ: 0,65, 1,61]) in časa do definitivnega poslabšanja kakovosti življenja (znižanje skupne ocene po vprašalniku FACT-G razmerje tveganj=0,74; [95-odstotni IZ: 0,50, 1,10]).

Napredovali karcinom ledvičnih celic

Študijo RECORD-1 (študijo CRAD001C2240), mednarodno multicentrično randomizirano dvojno slepo študijo faze III, v kateri so primerjali everolimus 10 mg/dan in placebo, oba so bolniki prejeli poleg najboljšega možnega podpornega zdravljenja, so izvajali pri bolnikih z metastatskim rakom ledvičnih celic, ki je napredoval kljub zdravljenju z VEGFR-TKI (z zaviralcem tirozin-kinaznega receptorja za žilni endotelijski rastni dejavnik: s sunitinibom, s sorafenibom ali z obema) ali po takem zdravljenju. Dovoljeno je bilo tudi predhodno zdravljenje z bevacizumabom in interferonom alfa. Bolnike so stratificirali glede na prognostično lestvico MSKCC (lestvico Centra za zdravljenje raka Memorial Sloan-Kettering) (na skupino z ugodnim obetom, skupino s srednje ugodnim obetom in na

skupino s slabim obetom), stratificirani pa so bili tudi glede na predhodno zdravljenje raka (na skupini s predhodno uporabo 1 ali 2 zdravil VEGFR-TKI).

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki so ga dokumentirali s pomočjo Kriterijev za ocenjevanje odziva pri trdih tumorjih (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) in presodili s slepim neodvisnim centralnim pregledovanjem. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili varnost, delež bolnikov z objektivnim odzivom tumorja, celotno preživetje, z boleznijo povezani simptomi in kakovost življenja. Po radiološko potrjenem napredovanju bolezni je lahko zdravnik razkril, katero slepo zdravljenje je bolnik prejemal: bolniki, ki so do tedaj prejemali placebo, so lahko začeli prejemati odprto zdravljenje z everolimusom 10 mg/dan. Neodvisni odbor za spremljanje podatkov (Independent Data Monitoring Committee) je priporočil, da bi študijo zaključili po drugi vmesni analizi podatkov, ker je presoja primarnega cilja opazovanja že dosežena.

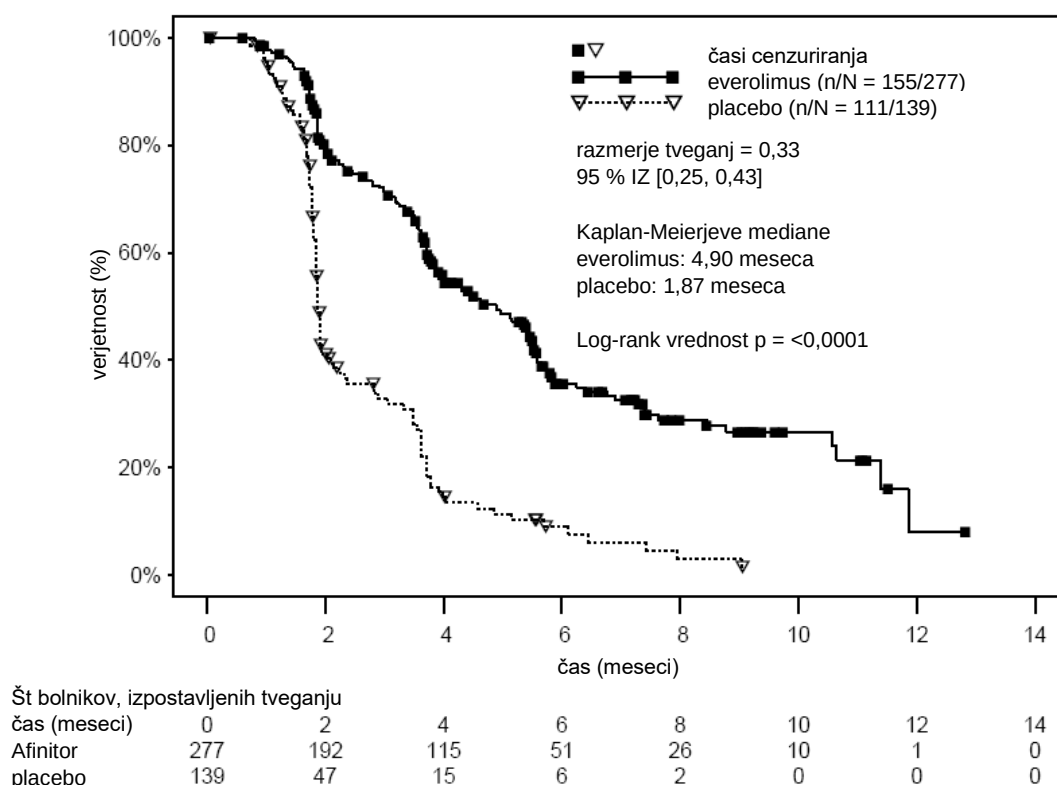
Skupno so v razmerju 2:1 randomizirali 416 bolnikov, tako da so prejemali zdravilo Afinitor (n=277) ali placebo (n=139). Demografske značilnosti so bile med skupinama enakovredno razporejene (skupna mediana starost je bila 61 let [od 27 do 85 let], 78 % je bilo moških, 88 % belcev, deleža bolnikov s predhodnim zdravljenjem z VEGFR-TKI sta bila: predhodno 1 zdravilo pri 74 % bolnikov, predhodno 2 zdravili pri 26 % bolnikov). Mediana trajanja slepega zdravljenja v študiji je bila 141 dni (v razponu od 19-451 dni) pri bolnikih, ki so prejemali everolimus, in 60 dni (v razponu od 21-295 dni) pri tistih, ki so prejemali placebo.

Zdravilo Afinitor je bilo boljše od placeba glede primarnega cilja opazovanja, to je preživetja brez napredovanja bolezni, in sicer s statistično značilnim 67-odstotnim zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni ali smrt (glejte preglednico 7 in sliko 6).

Preglednica 7 Študija RECORD-1 - Rezultati za preživetje brez napredovanja bolezni

Populacija	n	Afinitor n=277	placebo n=139	razmerje tveganj (95 % IZ)	vred- nost p
		mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseci) (95 % IZ)			
Primarna analiza					
vsi (slepo neodvisno centralno pregledovanje)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analiza dodatnega pregleda za oceno občutljivosti					
vsi (pregledovanje je lokalno opravil raziskovalec)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
prognostična lestvica MSKCC (slepo neodvisno centralno pregledovanje)					
ugoden obet	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
srednje ugoden obet	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
slab obet	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
^a stratificiran log-rank test					

Slika 6 Študija RECORD-1 - Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni (neodvisno centralno pregledovanje)



Delež bolnikov s 6-mesečnim preživetjem brez napredovanja bolezni je bil 36 % pri jemanju zdravila Afinitor v primerjavi z 9 % pri jemanju placeba.

Potrjen objektivni odziv tumorja so zabeležili pri 5 bolnikih (2 %), ki so jemali zdravilo Afinitor, medtem ko pri bolnikih, ki so jemali placebo, niso zabeležili nobenega. Podaljšanje preživetja brez napredovanja bolezni gre torej predvsem na račun populacije s stabilizacijo bolezni (ki je predstavljala 67 % bolnikov v skupini z zdravilom Afinitor).

Statistično značilne z zdravljenjem povezane razlike v celotnem preživetju niso zabeležili (razmerje tveganj 0,87; interval zaupanja: 0,65-1,17; $p=0,177$). Prehod na odprto zdravljenje z zdravilom Afinitor po napredovanju bolezni pri bolnikih, ki so prej jemali placebo, je motil ugotavljanje razlike v celotnem preživetju.

Druge študije

Stomatitis je najpogostejše poročan neželeni učinek pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Afinitor (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V študiji v obdobju trženja, z eno študijsko skupino pri postmenopavzalnih bolnicah z napredujočim rakom dojke ($N=92$), so bolnice na začetku zdravljenja z zdravilom Afinitor (10 mg na dan) skupaj z eksemestanom (25 mg na dan) prejemale lokalno zdravljenje z oralno raztopino z deksametazonom 0,5 mg/5 ml brez alkohola, ki so jo uporabljale kot raztopino za izpiranje ust (4-krat dnevno v prvih 8 tednih zdravljenja), s čimer so želeli zmanjšati pogostnost in izraženost stomatitisa. Po 8 tednih je bila pogostnost stomatitisa stopnje ≥ 2 2,4 % ($n=2/85$ bolnic, ki so bile primerne za ocenjevanje), kar je manj kot po historičnih podatkih. Pogostnost stomatitisa stopnje 1 je bila 18,8 % ($n=16/85$), pri čemer niso poročali o nobenem primeru stomatitisa stopnje 3 ali 4. Celotni varnostni profil v tej študiji se je ujemal z varnostnim profilom everolimusa v okviru zdravljenja onkoloških bolezni in tuberozne skleroze (TSC- tuberous sclerosis complex), razen nekoliko povečane pogostnosti oralne kandidoze, o kateri so poročali pri 2,2 % ($n=2/92$) bolnic.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Afinitor za vse podskupine pediatrične populacije z nevroendokrinimi tumorji pankreatičnega izvora, torakalnimi nevroendokrinimi tumorji oziroma s karcinomom ledvičnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem doseže everolimus najvišjo koncentracijo ($C_{\max}$) mediano 1 uro po dnevnem vnosu odmerkov 5 mg oziroma 10 mg na tešče ali z lažjim obrokom brez vsebnosti maščob. $C_{\max}$ je v okviru odmerkov od 5 do 10 mg sorazmerna z višino odmerka. Everolimus je substrat in zmeren zaviralec P-glikoproteina.

Vpliv hrane

Pri zdravih osebah je uživanje obrokov z visoko vsebnostjo maščob zmanjšalo sistemsko izpostavljenost everolimusu v odmerku 10 mg (merjeno z AUC) za 22 %, najvišjo koncentracijo v plazmi $C_{\max}$ pa za 54 %. Obroki z nizko vsebnostjo maščob so znižali AUC za 32 %, $C_{\max}$ pa za 42 %. Vendar pa hrana ni opazno vplivala na spreminjanje koncentracije everolimusa po fazi absorpcije.

Porazdelitev

Razmerje med koncentracijo everolimusa v krvi in v plazmi, ki je v okviru koncentracij od 5 do 5.000 ng/ml odvisno od koncentracije, je od 17 % do 73 %. Pri bolnikih z rakom, ki jemljejo everolimus v odmerku 10 mg na dan, je približno 20 % koncentracije everolimusa v celotni krvi omejene na plazmo. Vezava na proteine v plazmi je približno 74-odstotna tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem je volumen porazdelitve 191 l za navidezni centralni prostor in 517 l za navidezni periferni prostor.

Biotransformacija

Everolimus je substrat sistema CYP3A4 in P-glikoproteina. Everolimus je glavna oblika, ki so pri človeku prisotne v krvnem obtoku po peroralnem vnosu. Pri človeku so v krvi odkrili šest glavnih metabolitov everolimusa, med njimi tri monohidroksilirane metabolite, dva metabolita s hidrolitično odprtim obročem in en fosfatidil-holinski konjugat everolimusa. Te metabolite so odkrili tudi pri živalskih vrstah, na katerih so izvajali študije toksičnosti. Pokazalo se je, da imajo ti metaboliti približno 100-krat manjšo aktivnost kot sam everolimus. Zato velja, da everolimus prispeva večino skupne farmakološke aktivnosti.

Izločanje

Pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem je bil povprečni peroralni očistek (CL/F) everolimusa po jemanju odmerka 10 mg na dan 24,5 l/h. Povprečni razpolovni čas izločanja everolimusa je približno 30 ur.

Posebnih študij izločanja pri bolnikih z rakom niso izvajali, so pa na voljo podatki iz študij z bolniki po presaditvi. Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega everolimusa skupaj s ciklosporinom, so 80 % radioaktivnosti presegli v blatu, 5 % pa se je izločilo z urinom. Matične spojine v urinu ali blatu niso našli.

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja

Po uporabi everolimusa pri bolnikih z napredujočim trdim tumorjem je bila $AUC_{0-\tau}$ v stanju dinamičnega ravnovesja v okviru odmerkov od 5 do 10 mg sorazmerna z višino odmerka. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo v 2 tednih. $C_{\max}$ je v okviru odmerkov od 5 do 10 mg sorazmerna z

višino odmerka. Do najvišje koncentracije pride v 1 do 2 urah po odmerjanju (t_{max}). V stanju dinamičnega ravnovesja obstaja statistično značilna korelacija med $AUC_{0-\tau}$ in najnižjo koncentracijo pred naslednjim odmerkom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Varnost, prenosljivost in farmakokinetične lastnosti everolimusa so ocenjevali v dveh študijah tablet Afinitor z enkratnim peroralnim odmerkom pri 8 oziroma 34 osebah z okvaro jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter.

V prvi študiji je bila pri 8 osebah z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) povprečna vrednost AUC everolimusa dvakrat višja od tiste pri 8 osebah z normalnim delovanjem jeter.

V drugi študiji pri 34 osebah z različno stopnjo okvare jeter v primerjavi z običajnimi osebami je pri osebah z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughovi lestvici) prišlo do 1,6-kratnega povečanja izpostavljenosti zdravilu (povečanja AUC_{0-inf}), pri osebah z zmerno okvaro jeter (razreda B po Child-Pughovi lestvici) do 3,3-kratnega povečanja in pri osebah s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughovi lestvici) do 3,6-kratnega povečanja izpostavljenosti zdravilu.

Farmakokinetični podatki, pridobljeni s simulacijo večkratnega odmerjanja podpirajo priporočila za odmerjanje pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter po Child-Pughovi lestvici.

Glede na rezultate navedenih dveh študij je pri bolnikih z okvaro jeter priporočeno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara ledvic

V analizi populacijske farmakokinetike 170 bolnikov z napredovalim trdim tumorjem niso ugotovili pomembnega vpliva očistka kreatinina (25-178 ml/min) na CL/F everolimusa. Okvara ledvic po presaditvi organa (z očistkom kreatinina od 11 do 107 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko everolimusa.

Starejši bolniki

Pri presoji populacijske farmakokinetike bolnikov z rakom niso zaznali pomembnega vpliva starosti bolnika (od 27 do 85 let) na peroralni očistek everolimusa.

Etnična pripadnost

Peroralni očistek (CL/F) je podoben pri japonskih bolnikih z rakom in pri bolnikih bele rase z rakom, ki imajo podobno stopnjo delovanja jeter. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je CL/F pri bolnikih črne rase po presaditvi povprečno za 20 % večji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične varnostne lastnosti everolimusa so ocenjevali pri miših, podganah, prašičkih, opicah in kuncih. Glavni tarčni organi so bili reproduktivni sistemi samcev in samic (tubulna degeneracija mod, zmanjšana vsebnost semenčic v obmodkih in atrofija maternice) pri več živalskih vrstah, pri podganah in miših pljuča (pomnožitev alveolarnih makrofagov), pri opicah in prašičkih trebušna slinavka (degranulacija in vakuolizacija eksokrinih celic trebušne slinavke pri opicah in prašičkih ter degeneracija celic Langerhansovih otočkov samo pri opicah) in samo pri podganah oči (motnjave leče v črti sprednje spojnice). Manjše spremembe ledvic so opazili pri podganah (povečanje količine starostnega lipofusina v tubulnem epitelu, več hidronefroz) in pri miših (poslabšanje že prej prisotnih lezij). Pri opicah in prašičkih ni bilo znakov toksičnih učinkov na ledvice.

Zdi se, da je zdravljenje z everolimusom spontano poslabšalo osnovne bolezni (kronični miokarditis pri podganah, okužbo s coxsackie virusom v plazmi in srcu pri opicah, kokcidijsko infestacijo prebavil pri prašičkih, kožne lezije pri miših in opicah). To so na splošno opazili pri ravneh sistemske

izpostavljenosti v okviru terapevtske izpostavljenosti ali nad njo, z izjemo sprememb pri podganah, ki so se pojavljale pod terapevtsko izpostavljenostjo zaradi velike tkivne porazdelitve.

V študiji plodnosti samcev pri podganah je bila pri odmerku 0,5 mg/kg in več prizadeta morfologija mod. Poleg tega je prišlo do zmanjšane motilitete spermijev, zmanjšane števila spermijev in zmanjšane koncentracije testosterona v plazmi pri odmerku 5 mg/kg, kar je povzročilo zmanjšanje plodnosti pri samcih. Opažali so znake reverzibilnosti teh sprememb.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso opažali vpliva na plodnost pri samicah, je pa peroralno odmerjanje everolimusa podganjim samicam v odmerkih $\geq 0,1$ mg/kg (kar ustreza približno 4 % vrednosti AUC_{0-24h} pri bolnikih, ki prejema odmerek 10 mg dnevno) povzročilo povečano umrljivost zarodkov pred ugnezditevijo.

Everolimus je prehajal skozi posteljico in je bil toksičen za zarodek. Pri podganah je bil everolimus pri sistemski izpostavljenosti pod terapevtsko toksičen za zarodek in plod, kar se je pokazalo s smrtjo in z zmanjšano telesno maso ploda. Pogostost sprememb in malformacij okostja (na primer razcepa prsnice) je bila pri odmerkih 0,3 in 0,9 mg/kg povečana. Pri kuncih se je toksičnost za zarodek kazala s porastom pozne resorpcije.

Študije genotoksičnosti, ki so zajemale za genotoksičnost pomembne cilje opazovanja, niso pokazale znakov klastogenosti ali mutagenosti. Uporaba everolimusa v trajanju do 2 leti ni pokazala onkogenega potenciala pri miših in podganah do najvišjih odmerkov, ki so ustrezali 3,9-kratniku oziroma 0,2-kratniku ocenjene klinične izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen
magnezijev stearat
laktoza monohidrat
hipromeloza
krospovidon (tipa A)
brezvodna laktoza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot iz materialov: aluminij/poliamid/aluminij/PVC, ki vsebuje 10 tablet.

Afinitor 2,5 mg tablete

Pakiranja vsebujejo 30 ali 90 tablet.

Afinitor 5 mg tablete

Pakiranja vsebujejo 10, 30 ali 90 tablet.

Afinitor 10 mg tablete

Pakiranja vsebujejo 10, 30 ali 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Afinitor 2,5 mg tablete

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

Afinitor 5 mg tablete

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

Afinitor 10 mg tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. avgust 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 2. april 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. junij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.