

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afinitor 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di everolimus.

Eccipienti

Ogni compressa contiene 149 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianco-giallastre, allungate con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso "5" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo

Afinitor è indicato per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.

Tumori neuroendocrini di origine pancreatica

Afinitor è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.

Carcinoma renale

Afinitor è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Afinitor deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'utilizzo di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di everolimus è di 10 mg una volta al giorno. Il trattamento deve continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico o finché non compaia tossicità inaccettabile.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma assumere la successiva dose abituale prescritta.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse

La gestione di sospette reazioni avverse gravi e/o intollerabili può richiedere modifiche della dose. La dose di Afinitor può essere ridotta o temporaneamente interrotta (ad es. per una settimana) e successivamente reintrodotta a 5 mg/die. Se la riduzione della dose è necessaria, la dose suggerita è 5 mg/die (vedere anche paragrafo 4.4).

Categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Afinitor nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani (≥ 65 anni di età)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh class B), la dose deve essere ridotta a 5 mg/die. Everolimus non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh class C) e non è raccomandato per l'uso in questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Afinitor deve essere somministrato per via orale una volta al giorno alla stessa ora, regolarmente con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse di Afinitor devono essere inghiottite intere con un bicchiere d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della rapamicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Polmonite non infettiva

La polmonite non infettiva è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, Afinitor incluso. La polmonite non infettiva (compresa la malattia polmonare interstiziale) è stata descritta nel 12% dei pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). Alcuni casi sono stati gravi e, in rare occasioni, è stato riportato esito fatale. Una diagnosi di polmonite non infettiva deve essere presa in considerazione nei pazienti che manifestano segni respiratori non specifici e sintomi quali ipossia, versamento pleurico, tosse o dispnea per i quali siano state escluse, dopo appropriate analisi, cause infettive, neoplastiche e altre motivazioni non correlate al farmaco. I pazienti devono essere avvisati di riportare prontamente ogni sintomo respiratorio nuovo o in peggioramento.

I pazienti che presentano modificazioni radiologiche indicative di una polmonite non infettiva ed hanno pochi sintomi o nessun sintomo possono continuare la terapia con Afinitor senza aggiustare la dose. Se i sintomi sono moderati, l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione fino al miglioramento dei sintomi. Può essere necessario l'uso di corticosteroidi. Afinitor può essere reintrodotta a 5 mg/die.

Per i casi dove i sintomi di polmonite non infettiva sono gravi, la terapia con Afinitor deve essere interrotta e l'uso di corticosteroidi può essere necessario fino alla scomparsa dei sintomi clinici. La terapia con Afinitor può essere reintrodotta a 5 mg/die secondo le condizioni cliniche individuali.

Infezioni

Afinitor ha proprietà immunosoppressive e può predisporre i pazienti ad infezioni batteriche, micotiche, virali o da protozoi, comprese infezioni con patogeni opportunistici (vedere paragrafo 4.8). In pazienti in trattamento con Afinitor sono state descritte infezioni localizzate e sistemiche, compresa la polmonite, altre infezioni batteriche, infezioni micotiche invasive, come aspergillosi o candidosi, e infezioni virali compresa la riattivazione del virus dell'epatite B. Alcune di queste infezioni sono state gravi (es. portando ad insufficienza respiratoria o epatica) e occasionalmente fatali.

I medici e i pazienti devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di infezioni con Afinitor. Infezioni preesistenti devono essere trattate in modo appropriato e devono essere completamente risolte prima di iniziare il trattamento con Afinitor. Durante il trattamento con Afinitor si deve prestare attenzione ai sintomi e ai segni di un'infezione; se viene diagnosticata un'infezione si deve intraprendere prontamente un trattamento appropriato e considerare la sospensione o l'interruzione di Afinitor.

Se viene diagnosticata un'infezione micotica sistemica invasiva, il trattamento con Afinitor deve essere prontamente e permanentemente interrotto e il paziente deve essere trattato con una terapia antifungina appropriata.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi comprendenti, ma non limitati a, anafilassi, dispnea, vampate, dolore al torace o angioedema (es. gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) sono state osservate con everolimus (vedere paragrafo 4.3).

Ulcerazioni del cavo orale

Ulcere della bocca, stomatiti e mucositi del cavo orale sono state osservate in pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). In questi casi sono raccomandati trattamenti topici, ma deve essere evitato l'uso di collutori contenenti alcool o perossidi perché possono peggiorare la condizione. Non si devono usare agenti antifungini se non è stata diagnosticata un'infezione micotica (vedere paragrafo 4.5).

Eventi di insufficienza renale

Casi di insufficienza renale (compresa insufficienza renale acuta), alcuni con esito fatale, sono stati osservati in pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità renale dei pazienti deve essere monitorata in particolare quando i pazienti hanno fattori di rischio aggiuntivi che possono compromettere ulteriormente la funzionalità renale.

Analisi di laboratorio e monitoraggio

Funzione renale

Aumenti della creatinina sierica, generalmente lievi, e della proteinuria sono stati riportati negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzione renale, includendo la misurazione dei livelli di azoto ureico ematico (BUN), delle proteine urinarie o della creatinina sierica, prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia.

Glicemia e lipidi

Casi di iperglicemia, iperlipidemia e ipertrigliceridemia sono stati riportati negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia. Quando possibile si deve ottenere un controllo ottimale della glicemia prima di trattare un paziente con Afinitor.

Parametri ematologici

Riduzioni dell'emoglobina, dei linfociti, dei neutrofili e delle piastrine sono state riportate negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la conta ematica completa prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia.

Tumori carcinoidi

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, su pazienti con tumori carcinoidi, Afinitor più octreotide a lento rilascio (Sandostatina LAR[®]) è stato confrontato con placebo più octreotide a lento rilascio. Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia (sopravvivenza libera da progressione [progression-free-survival, PFS]) e l'analisi ad interim sulla sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) è risultata numericamente favorevole al braccio di trattamento placebo più octreotide a lento rilascio. Pertanto la sicurezza e l'efficacia di Afinitor nei pazienti con tumori carcinoidi non è stata stabilita.

Interazioni

La co-somministrazione con inibitori e induttori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (PgP), deve essere evitata. Se la co-somministrazione di un **moderato** inibitore o di un induttore del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, si può prendere in considerazione un aggiustamento della dose di Afinitor sulla base dell'AUC prevista (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con **potenti** inibitori del CYP3A4 aumenta drammaticamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus (vedere paragrafo 4.5). Attualmente non ci sono dati sufficienti per permettere raccomandazioni sulla dose in questa situazione. Quindi, il trattamento concomitante di Afinitor con **potenti** inibitori non è raccomandato.

Si deve esercitare cautela quando Afinitor è assunto in combinazione con substrati del CYP3A4 con uno stretto indice terapeutico somministrati oralmente a causa del potenziale di interazione tra farmaci. Se Afinitor è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati oralmente con uno stretto indice terapeutico (ad es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina o derivati degli alcaloidi dell'ergot), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 somministrato oralmente (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Afinitor non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh class C) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vaccinazioni

Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi durante il trattamento con Afinitor (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Complicazioni nella guarigione delle ferite

Una rallentata guarigione delle ferite è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, Afinitor incluso. Pertanto l'utilizzo di Afinitor nel periodo peri-chirurgico deve essere effettuato con cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4, e anche un substrato e un moderato inibitore della PgP. Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di everolimus possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la PgP. *In vitro*, everolimus è un inibitore competitivo del CYP3A4 e un inibitore misto del CYP2D6.

Interazioni note e teoriche con selezionati inibitori e induttori del CYP3A4 e della PgP sono elencate nella Tabella 1 sotto riportata.

Inibitori del CYP3A4 e della PgP che aumentano le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono inibitori del CYP3A4 o della PgP possono aumentare le concentrazioni ematiche di everolimus diminuendo il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Induttori del CYP3A4 e della PgP che diminuiscono le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono induttori del CYP3A4 o della PgP possono diminuire le concentrazioni ematiche di everolimus aumentando il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Tabella 1 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanze attive per tipo d'interazione	Interazione – Modifica di AUC/C_{max} di everolimus Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
Potenti inibitori di CYP3A4/PgP		
Ketoconazolo	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 15,3 (intervallo 11,2-22,5) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 4,1 (intervallo 2,6-7,0)	Il trattamento concomitante di Afinitor con potenti inibitori non è raccomandato.
Itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo	Non studiata. Atteso un forte aumento della concentrazione di everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderati inibitori di CYP3A4/PgP		
Eritromicina	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 4,4 (intervallo 2,0-12,6) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,0 (intervallo 0,9-3,5)	Usare cautela quando la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o della PgP non può essere evitata. Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un moderato inibitore del CYP3A4 o della PgP, si può considerare una riduzione della dose a 5 mg/die o a 5 mg a giorni alterni. Tuttavia, non ci sono dati clinici a sostegno di questo aggiustamento della dose. A causa della variabilità tra soggetti, gli aggiustamenti raccomandati della dose possono non essere ottimali in tutti gli individui, pertanto è raccomandato un attento monitoraggio degli effetti indesiderati.
Verapamil	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,5 (intervallo 2,2-6,3) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,3 (intervallo 1,3-3,8)	
Ciclosporina orale	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,7 (intervallo 1,5-4,7) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 1,8 (intervallo 1,3-2,6)	
Fluconazolo	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
Succo di pompelmo o altri cibi che influenzano CYP3A4/PgP	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione (l'effetto varia grandemente).	

Potenti induttori del CYP3A4		
Rifampicina	Riduzione dell'AUC del 63% (intervallo 0-80%) Riduzione della C _{max} del 58% (intervallo 10-70%)	Evitare l'uso concomitante con potenti induttori del CYP3A4. Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un potente induttore del CYP3A4, si deve considerare un aumento della dose di Afinitor da 10 mg/die fino a 20 mg/die, utilizzando incrementi di 5 mg, applicati al giorno 4 e 8 dopo l'inizio del trattamento con l'induttore. Si stima che questa dose di Afinitor adatti l'AUC all'intervallo osservato in assenza di induttori. Tuttavia, non ci sono dati clinici a sostegno di questo aggiustamento della dose. Se il trattamento con l'induttore viene interrotto, la dose di Afinitor deve essere riportata alla dose usata prima dell'inizio della co-somministrazione.
Corticosteroidi (es. desametasone, prednisone, prednisolone)	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Efavirenz, nevirapina	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione.	

Agenti la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da everolimus

Sulla base di risultati *in vitro*, è improbabile che le concentrazioni sistemiche ottenute dopo dosi orali giornaliere di 10 mg determinino un'inibizione della Pgp, del CYP3A4 e del CYP2D6. Tuttavia, una inibizione del CYP3A4 e della Pgp nell'intestino non può essere esclusa. Uno studio di interazione su soggetti sani ha dimostrato che la co-somministrazione di una dose orale di midazolam, un substrato sensibile validato del CYP3A, e di everolimus ha portato ad un aumento del 25% della C_{max} di midazolam e un aumento del 30% della AUC_(0-inf) di midazolam. E' probabile che l'effetto sia causato dall'inibizione del CYP3A4 intestinale da parte di everolimus. Quindi everolimus può influenzare la biodisponibilità di substrati del CYP3A4 co-somministrati oralmente. Tuttavia, non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di substrati del CYP3A4 somministrati oralmente (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di everolimus e octreotide a lento rilascio ha aumentato la C_{min} di octreotide con un rapporto della media geometrica (everolimus/placebo) di 1,47. Non è stato possibile stabilire un effetto clinicamente significativo sulla risposta di efficacia a everolimus nei pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato.

La somministrazione concomitante di everolimus ed exemestane ha aumentato la C_{min} e la C_{2h} di exemestane rispettivamente del 45% e del 64%. Tuttavia, i corrispondenti livelli di estradiolo allo steady state (4 settimane) non erano diversi nei due bracci di trattamento. Nelle pazienti con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo in stadio avanzato che ricevevano l'associazione non è stato osservato un aumento degli eventi avversi correlati all'exemestane. E' poco probabile che l'aumento dei livelli di exemestane possa avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza.

Vaccinazioni

Afinitor può influenzare la risposta immunitaria alle vaccinazioni e, quindi, le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con Afinitor possono essere meno efficaci. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato durante il trattamento con Afinitor (vedere paragrafo 4.4). Esempi di vaccini vivi sono i seguenti: influenza intranasale, morbillo, parotite, rosolia, polio orale, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), febbre gialla, varicella, e TY21a tifoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo contraccettivo di elevata efficacia (per esempio metodo ormonale di controllo delle nascite non contenente estrogeni per via orale, iniezione o impianto, contraccettivi a base di progesterone, isterectomia, legatura delle tube, astinenza completa, metodi di barriera, dispositivo intrauterino [IUD], e/o sterilizzazione femminile/maschile) durante l'utilizzo di everolimus, e fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di everolimus in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva inclusa embriotossicità e fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Everolimus non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se everolimus sia escreto nel latte umano. Tuttavia, nei ratti, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, le donne in trattamento con everolimus non devono allattare al seno.

Fertilità

La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota, tuttavia in pazienti femmine è stata osservata amenorrea secondaria associata a squilibrio del rapporto ormone luteinizzante (LH)/ormone follicolo-stimolante (FSH). La fertilità maschile, sulla base dei risultati non clinici, può essere compromessa dal trattamento con everolimus (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati di essere prudenti quando guidano o usano macchinari se accusano stanchezza durante il trattamento con Afinitor.

4.8 Effetti indesiderati

a) Sintesi del profilo di sicurezza

Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo contribuiscono al profilo di sicurezza. Negli studi di fase III la rispettiva esposizione è la seguente:

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): everolimus in combinazione con exemestane nel trattamento di donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, localmente avanzato o metastatico precedentemente trattate con letrozolo o anastrozolo. In totale, 191 (40%) pazienti sono state esposte alla terapia con everolimus per ≥ 32 settimane. I tassi di reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del trattamento sono stati del 21% e del 3% per il gruppo con everolimus più exemestane e per il gruppo con placebo più exemestane, rispettivamente.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): everolimus più la migliore terapia di supporto in pazienti con tumori neuroendocrini di origine pancreatica in stadio avanzato. Complessivamente, 63 (31%) pazienti sono stati esposti a everolimus 10 mg/die per ≥ 52 settimane. Le percentuali delle reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del trattamento sono state rispettivamente del 14% e del 2% per il gruppo con everolimus e per il gruppo con placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): everolimus più la migliore terapia di supporto in pazienti con carcinoma renale metastatico. Complessivamente, 165 pazienti sono stati esposti a everolimus 10 mg/die per ≥ 4 mesi. Le percentuali delle reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del trattamento sono state rispettivamente del 7% e dello 0% per il gruppo con everolimus e per il gruppo con placebo. La gravità della maggior parte delle reazioni avverse è stata di grado 1 o 2.

Le reazioni avverse di grado 3-4 più frequenti (incidenza $\geq 2\%$ in almeno uno studio di fase III) sono state anemia, stanchezza, diarrea, infezioni, stomatite, iperglicemia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, ipofosfatemia, ipercolesterolemia, diabete mellito e polmonite. La classificazione per gradi si attiene alla versione 3.0 del CTCAE.

b) Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La Tabella 2 mostra l'incidenza delle reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con everolimus 10 mg/die in almeno uno degli studi registrativi. Tutti i termini elencati sono basati sulla frequenza più alta riportata in uno studio registrativo. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezioni ^{a, *}
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia, trombocitopenia
Comune	Leucopenia, linfopenia, neutropenia
Non comune	Aplasia eritroide pura
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, anoressia
Comune	Diabete mellito, ipofosfatemia, ipokaliemia, iperlipidemia, ipocalcemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insomnia

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Disgeusia, cefalea
Non comune	Ageusia
Patologie dell'occhio	
Comune	Congiuntivite, edema delle palpebre
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca congestizia
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione, emorragie ^b
Non comune	Vampate, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Polmonite ^c , dispnea, epistassi, tosse
Comune	Embolia polmonare, emottisi
Non comune	Sindrome da distress respiratorio acuto
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Stomatite ^d , diarrea, infiammazione delle mucose, vomito, nausea
Comune	Secchezza delle fauci, dolore addominale, dolore del cavo orale, disfagia, dispepsia
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash, secchezza della pelle, prurito, disturbi dell'unghia
Comune	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, eritema, esfoliazione della pelle, dermatite acneiforme, onicoclasia, lesione cutanea, alopecia lieve
Non comune	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Aumento della creatinina, insufficienza renale (compresa insufficienza renale acuta)*, proteinuria*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Stanchezza, astenia, edema periferico, piresia
Comune	Dolore toracico
Non comune	Rallentata guarigione delle ferite
Esami diagnostici	
Molto comune	Riduzione di peso
*	vedere anche il sottoparagrafo "c) Descrizione di reazioni avverse selezionate"
a	Comprende tutte le reazioni nell'ambito della classificazione per sistemi e organi 'infezioni e infestazioni' (come polmonite, sepsi e casi isolati di infezioni opportunistiche [es. aspergilloso, candidosi e epatite B (vedere anche paragrafo 4.4)])
b	Comprende vari eventi di sanguinamento non elencati singolarmente
c	Comprende polmonite, malattia polmonare interstiziale, infiltrazione polmonare, emorragia polmonare alveolare, tossicità polmonare, e alveolite
d	Comprende stomatite e stomatite aftosa, e ulcerazioni alla bocca e alla lingua

c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici, everolimus è stato associato a casi gravi di riattivazione dell'epatite B, inclusi esiti fatali. Durante periodi di immunosoppressione la riattivazione di una infezione è un evento atteso.

In studi clinici e in rapporti spontanei post-marketing, everolimus è stato associato a eventi di insufficienza renale (compresi casi con esito fatale) e proteinuria. Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio è molto limitata. Dosi singole fino a 70 mg sono state somministrate con una tollerabilità acuta accettabile. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01XE10

Meccanismo d'azione

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR (*mammalian target of rapamycin, target della rapamicina nei mammiferi*). mTOR è una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in un numero di tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1). L'inibizione della via del segnale di mTORC1 interferisce con la traduzione e la sintesi di proteine riducendo l'attività della protein chinasi S6 ribosomiale (S6K1) e la proteina eucariotica di legame del fattore 4E di allungamento della traduzione (4EBP-1) che regolano le proteine coinvolte nel ciclo cellulare, nell'angiogenesi e nella glicolisi. Si ritiene che S6K1 fosforili il dominio funzionale 1 di attivazione del recettore per gli estrogeni, che è responsabile dell'attivazione ligando-indipendente del recettore. Everolimus riduce i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che potenzia i processi angiogenici tumorali. Everolimus è un potente inibitore della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce associate ai vasi sanguigni e ha mostrato di ridurre la glicolisi nei tumori solidi *in vitro* e *in vivo*.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo

Lo studio BOLERO-2 (CRAD001Y2301), randomizzato, in doppio cieco, multicentrico di fase III, di Afinitor + exemestane verso placebo + exemestane, è stato condotto in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo in stadio avanzato con recidiva o progressione dopo una precedente terapia con letrozolo o anastrozolo. La randomizzazione è stata stratificata per la documentata sensibilità alla terapia ormonale precedente e in base alla presenza di metastasi viscerali. La sensibilità alla terapia ormonale precedente è stata definita come (1) beneficio clinico documentato (risposta completa [RC], risposta parziale [RP], malattia stabile ≥ 24 settimane) ad almeno una terapia ormonale precedente nel setting avanzato oppure (2) almeno 24 mesi di terapia ormonale adiuvante prima dell'insorgenza della recidiva.

L'end point primario per lo studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), basata sulla valutazione dello sperimentatore (valutazione radiologica locale). Le analisi di supporto per la PFS erano basate sulla revisione radiologica centralizzata indipendente.

Gli endpoints secondari comprendevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva, il tasso di beneficio clinico, il profilo di sicurezza, il cambiamento nella qualità di vita (QoL) e il tempo al peggioramento dell'ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

Un totale di 724 pazienti sono state randomizzate in rapporto di 2:1 alla combinazione everolimus (10 mg al giorno) + exemestane (25 mg al giorno) (n=485) o a placebo + exemestane (25 mg al giorno) (n=239). La durata mediana del trattamento è stata di 29,5 settimane (range 1,0-123,3 settimane) per le pazienti in trattamento con everolimus + exemestane e di 14,1 settimane (range 1,0-101,0 settimane) per il gruppo placebo + exemestane.

I risultati di efficacia sono stati ottenuti dall'analisi finale di PFS (vedere Tabella 3 e Figura 1). Le pazienti del braccio placebo + exemestane non effettuavano il cross over ad everolimus al momento della progressione.

Tabella 3 BOLERO-2 risultati di efficacia

Analisi	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Hazard ratio	P
Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (95% IC)				
Revisione radiologica dello sperimentatore	7,8 (6,9 - 8,5)	3,2 (2,8 - 4,1)	0,45 (0,38 - 0,54)	<0,0001
Revisione radiologica indipendente	11,0 (9,7 - 15,0)	4,1 (2,9 - 5,6)	0,38 (0,31 - 0,48)	<0,0001
Miglior risposta globale (%) (95% IC)				
Tasso di risposta obiettiva ^b	12,6% (9,8 - 15,9)	1,7% (0,5 - 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Tasso di beneficio clinico ^c	51,3% (46,8 - 55,9)	26,4% (20,9 - 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

a Più exemestane

b Tasso di risposta obiettiva = proporzione di pazienti con risposta completa o parziale

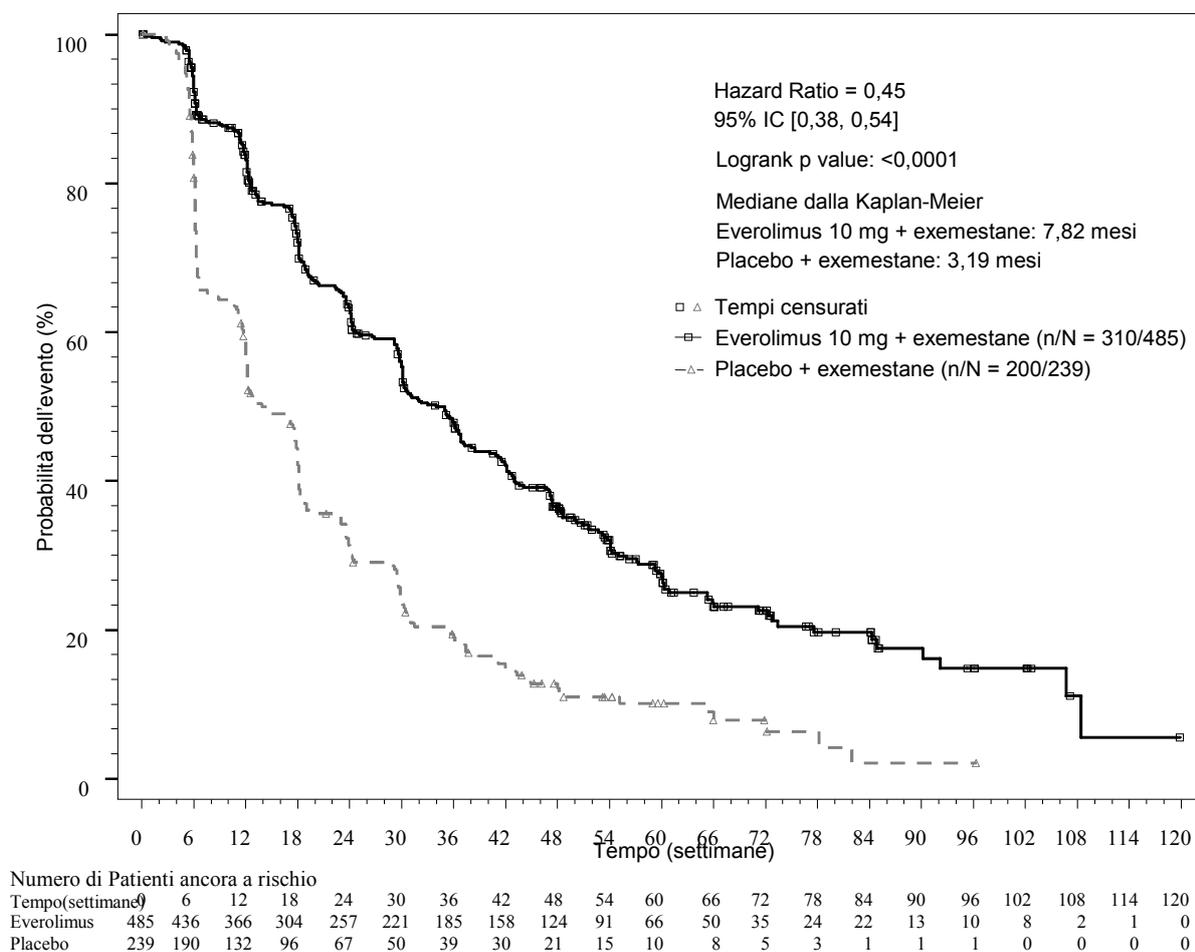
c Tasso di beneficio clinico = proporzione di pazienti con risposta completa o parziale o malattia stabile ≥ 24 settimane

d Non applicabile

e P è ottenuto con il test esatto di Cochran-Mantel-Haenszel usando una versione stratificata del test di permutazione di Cochran-Armitage.

I dati di OS non sono maturi al momento dell'analisi ad interim e non è stata notata una differenza statisticamente significativa correlata al trattamento nell'OS [HR=0,77 (95% IC: 0,57, 1,04)].

Figura 1 BOLERO-2 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (revisione radiologica dello sperimentatore)



L'effetto stimato del trattamento sulla PFS è stato supportato da un'analisi per sottogruppo pianificata della PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore. Per tutti i sottogruppi analizzati (età, sensibilità alla precedente terapia ormonale, numero di organi coinvolti, stato di sole lesioni ossee al basale e presenza di metastasi viscerali, e attraverso i principali sottogruppi demografici e prognostici) è stato notato un effetto positivo del trattamento con everolimus + exemestane rispetto a placebo + exemestane con un hazard ratio stimato compreso tra 0,25 a 0,60.

Non sono state osservate differenze nei due bracci nel tempo al peggioramento $\geq 5\%$ dei punteggi di dominio globale e funzionale QLQ-C30.

Tumori neuroendocrini di origine pancreaticata (pNET) in stadio avanzato

Lo studio RADIANT-3 (CRAD001C2324), di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di Afinitor più la migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC) verso placebo più BSC in pazienti con pNET in stadio avanzato, ha dimostrato un beneficio clinico statisticamente significativo di Afinitor rispetto a placebo con un prolungamento di 2,4 volte della sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) mediana (11,04 mesi verso 4,6 mesi), (HR 0,35; 95% IC: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (vedere Tabella 4 e Figura 2).

Nello studio RADIANT-3 sono stati arruolati pazienti con tumori neuroendocrini di origine pancreaticata (pNET) in stadio avanzato bene o moderatamente differenziati la cui malattia era progredita nei 12 mesi precedenti. Il trattamento con analoghi della somatostatina era permesso come parte della BSC.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). A seguito di progressione radiologicamente documentata, il medico poteva aprire il codice di randomizzazione dei pazienti. I pazienti in trattamento con placebo potevano allora essere trattati con Afinitor in aperto.

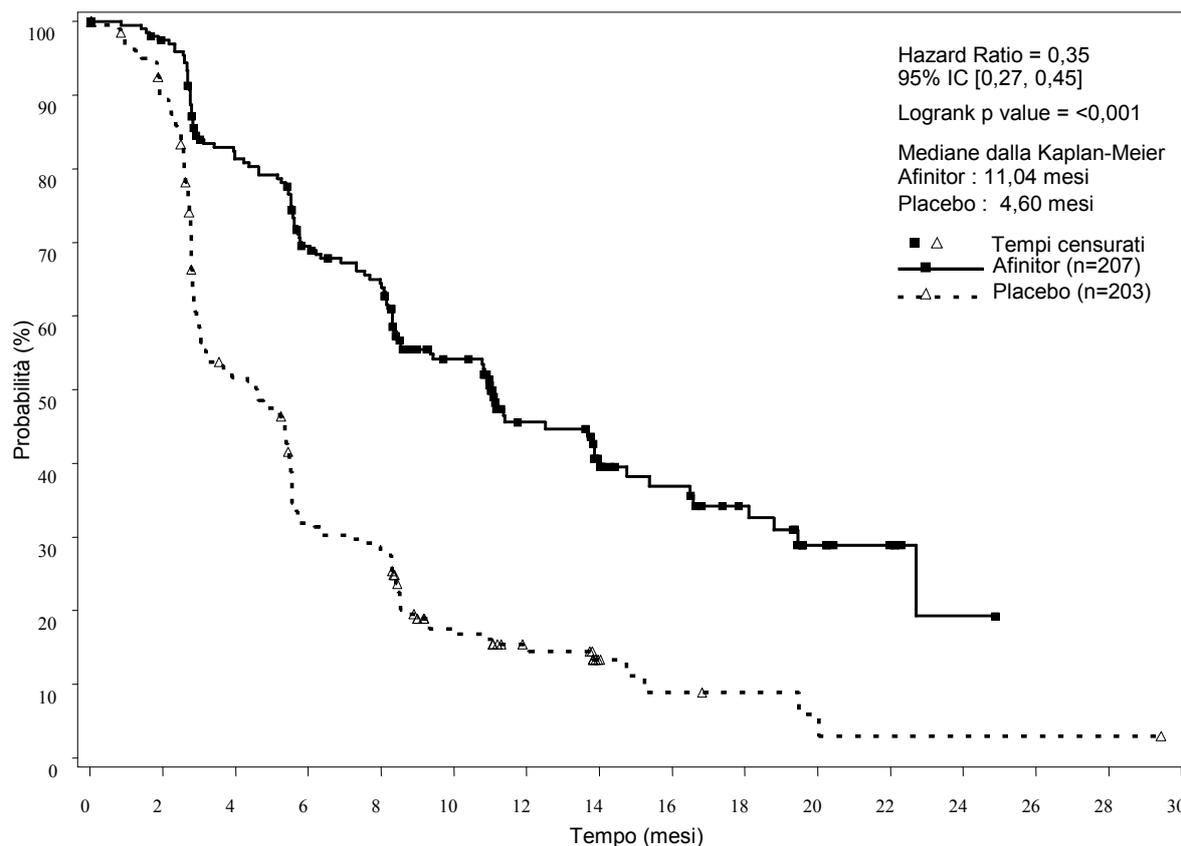
Gli endpoint secondari comprendevano il profilo di sicurezza, il tasso di risposte obiettive, la durata della risposta e la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS).

In totale, 410 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 1:1, per ricevere Afinitor 10 mg/die (n=207) o placebo (n=203). I dati demografici erano ben bilanciati (età mediana 58 anni, 55% maschi, 78,5% di razza caucasica). Il cinquantotto per cento dei pazienti in entrambi i bracci aveva ricevuto precedenti terapie sistemiche. La durata mediana del trattamento in cieco nello studio è stata di 37,3 settimane (intervallo 1,1-129,9 settimane) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus e 16,1 settimane (intervallo 0,4-146,0 settimane) per quelli che hanno ricevuto placebo.

Tabella 4 RADIANT-3 - Risultati della sopravvivenza libera da progressione

Popolazione	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard ratio (95% IC)	P
	410	Mediana della sopravvivenza libera da progressione (mesi) (95% IC)			
Revisione radiologica dello sperimentatore	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Revisione radiologica indipendente	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Figura 2 RADIANT-3 - Curve di KaplanMeier della sopravvivenza libera da progressione



Numero dei pazienti ancora a rischio

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

A seguito della progressione della malattia, 172 dei 203 pazienti (84,7%) inizialmente randomizzati a placebo sono passati al trattamento in aperto con Afinitor. I risultati sulla sopravvivenza complessiva non mostrano una differenza statisticamente significativa in relazione all'OS (HR=0,89 [95% IC: 0,64, 1,23]).

Carcinoma renale avanzato

Lo studio RECORD-1 (CRAD001C2240), di fase III, internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per confrontare everolimus alla dose di 10 mg/die verso placebo, entrambi i trattamenti in associazione alla migliore terapia di supporto, è stato condotto in pazienti con carcinoma renale metastatico che avevano presentato progressione durante o dopo la terapia con VEGFR-TKIs (inibitori della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare: sunitinib, sorafenib, o entrambi). Era consentita anche precedente terapia con bevacizumab e interferone-alfa. I pazienti sono stati stratificati secondo i criteri prognostici del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (gruppi di rischio favorevole vs. intermedio vs. sfavorevole) e la terapia antitumorale precedente (1 vs. 2 precedenti VEGFR-TKIs).

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione, documentato utilizzando i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) e valutato mediante una revisione centralizzata indipendente condotta in cieco. Gli endpoint secondari comprendevano il profilo di sicurezza, il tasso di risposta tumorale obiettiva, la sopravvivenza complessiva, i sintomi correlati alla malattia e la qualità della vita. A seguito di progressione radiologicamente documentata, il medico poteva aprire il codice di randomizzazione dei pazienti: i pazienti in trattamento con placebo potevano allora essere trattati con everolimus 10 mg/die in aperto. L'*Independent Data Monitoring Committee* (Comitato indipendente per il controllo dei dati) ha raccomandato l'interruzione dello studio al tempo della seconda analisi ad interim poiché l'endpoint primario era stato raggiunto.

In totale, 416 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 2:1, per ricevere Afinitor (n=277) o placebo (n=139). I dati demografici erano ben bilanciati (età mediana raggruppata [61 anni; intervallo 27-85], 78% maschi, 88% di razza caucasica, numero di precedenti terapie con VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). La durata mediana del trattamento in cieco nello studio è stata di 141 giorni (intervallo 19-451) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus e 60 giorni (intervallo 21-295) per quelli che hanno ricevuto placebo.

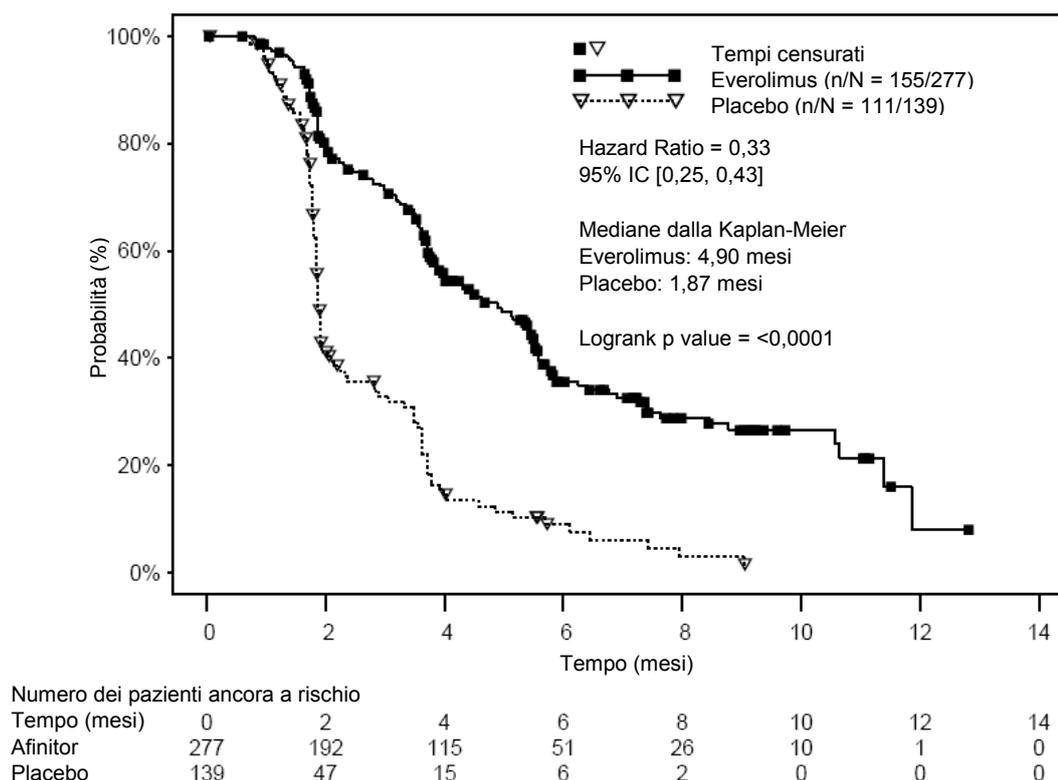
Afinitor è risultato superiore al placebo rispetto all'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione, con una riduzione statisticamente significativa del 67% del rischio di progressione o morte (vedere Tabella 5 e Figura 3).

Tabella 5 RECORD-1 - Risultati della sopravvivenza libera da progressione

Popolazione	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%IC)	P
		Mediana della sopravvivenza libera da progressione (mesi) (95% IC)			
Analisi primaria					
Tutti (revisione centralizzata indipendente in cieco)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analisi supportive/di sensitività					
Tutti (revisione locale dello sperimentatore)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>Criteri di rischio prognostici MSKCC (revisione centralizzata indipendente in cieco)</i>					
Rischio favorevole	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Rischio intermedio	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Rischio sfavorevole	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a log-rank test stratificato

Figura 3 RECORD-1 - Curve di KaplanMeier della sopravvivenza libera da progressione



Il tasso di PFS a 6 mesi era del 36% per Afinitor rispetto al 9% per placebo.

Risposte tumorali obiettive confermate sono state osservate in 5 pazienti (2%) trattati con Afinitor, mentre nessuna risposta è stata osservata nei pazienti trattati con placebo. Pertanto, il vantaggio in sopravvivenza libera da progressione riflette principalmente la popolazione con stabilizzazione della malattia (corrispondente al 67% del gruppo di trattamento con Afinitor).

Nessuna differenza statisticamente significativa correlata al trattamento è stata notata in relazione alla sopravvivenza complessiva (hazard ratio 0,87; intervallo di confidenza: 0,65-1,17; p=0,177). Il passaggio al trattamento in aperto con Afinitor dei pazienti assegnati a placebo, a seguito della progressione della malattia, ha influenzato la determinazione di ogni differenza correlata al trattamento in relazione alla sopravvivenza complessiva.

Popolazione pediatrica

L' Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Afinitor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori neuroendocrini di origine pancreatica e il carcinoma renale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, la concentrazione di picco (C_{max}) di everolimus si raggiunge in media 1 ora dopo la somministrazione di 5 e 10 mg/die di everolimus a digiuno o con uno spuntino leggero senza grassi. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Everolimus è un substrato e un moderato inibitore della Pgp.

Effetto del cibo

In soggetti sani, pasti ad alto contenuto di grassi riducevano l'esposizione sistemica di Afinitor 10 mg (misurata come AUC) del 22% e i picchi di concentrazione plasmatici della C_{max} del 54%. Pasti a basso contenuto di grassi riducevano l'AUC del 32% e la C_{max} del 42%. Il cibo, tuttavia, non ha avuto un evidente effetto sul profilo concentrazione-tempo della fase post-assorbimento.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di everolimus, che è dipendente dalla concentrazione nel range da 5 a 5.000 ng/ml, varia da 17% a 73%. Nei pazienti oncologici trattati con Afinitor 10 mg/die approssimativamente il 20% della concentrazione di everolimus nel sangue intero è confinata nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 74% nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, il V_d era 191 l nel compartimento centrale apparente e 517 l nel compartimento periferico apparente.

Biotrasformazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4 e della PgP. In seguito a somministrazione orale, everolimus è il principale componente circolante nel sangue umano. Sei metaboliti principali di everolimus sono stati identificati nel sangue umano, comprendenti tre metaboliti monoidrossilati, due prodotti formati per apertura idrolitica dell'anello ciclico, e una fosfatidilcolina coniugata di everolimus. Questi metaboliti sono stati identificati anche nelle specie animali utilizzate negli studi di tossicità, e hanno mostrato un'attività approssimativamente 100 volte inferiore a quella di everolimus. Everolimus è quindi considerato contribuire alla maggior parte dell'attività farmacologia complessiva.

Eliminazione

La CL/F media di everolimus dopo una dose di 10 mg/die in pazienti con tumori solidi in fase avanzata era 24,5 l/h. L'emivita media di eliminazione di everolimus è approssimativamente 30 ore.

Non sono stati condotti studi specifici di escrezione in pazienti oncologici; tuttavia, sono disponibili dati da studi in pazienti sottoposti a trapianto. In seguito alla somministrazione di una singola dose di everolimus radioattivo in combinazione con ciclosporina, l'80% della radioattività è stata ritrovata nelle feci, mentre il 5% è stata escreta nelle urine. Il prodotto d'origine non è stato rilevato nelle urine e nelle feci.

Farmacocinetica allo steady-state

Dopo somministrazione di everolimus in pazienti con tumori solidi in fase avanzata, l' $AUC_{0-\tau}$ allo steady-state è risultata proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 5 a 10 mg/die. Lo steady-state viene raggiunto entro due settimane. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Il t_{max} si raggiunge 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. Allo steady-state l' $AUC_{0-\tau}$ è significativamente correlata ai livelli ematici pre-dose.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione epatica

L'AUC media di everolimus era aumentata di due volte in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh class B) rispetto a quella misurata in 8 soggetti con normale funzionalità epatica. L'AUC è stata positivamente correlata alla concentrazione sierica di bilirubina e al prolungamento del tempo di protrombina ed è stata negativamente correlata alle concentrazioni sieriche di albumina. L'impatto della compromissione epatica grave (Child-Pugh class C) sulla farmacocinetica di everolimus non è stato valutato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione in 170 pazienti con tumori solidi in fase avanzata, non è stata notata alcuna significativa influenza della clearance della creatinina (25-178 ml/min) sulla CL/F di everolimus. La compromissione renale insorta dopo trapianto (range di clearance della creatinina: 11-107 ml/min) non ha influito sulla farmacocinetica di everolimus in pazienti trapiantati.

Pazienti anziani

Da una valutazione della farmacocinetica di popolazione in pazienti oncologici, non è stata notata alcuna significativa influenza dell'età (27-85 anni) sulla clearance orale di everolimus.

Etnicità

In pazienti oncologici giapponesi e caucasici, con analoga funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) è simile. Da un'analisi della farmacocinetica di popolazione, la clearance orale (CL/F) è, in media, del 20% superiore nei pazienti di razza nera sottoposti a trapianto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di everolimus è stato valutato nel topo, nel ratto, nel maialino, nella scimmia e nel coniglio. I principali organi bersaglio identificati in diverse specie animali sono stati gli organi riproduttivi maschili e femminili (degenerazione tubulare testicolare, contenuto spermatico ridotto nell'epididimo ed atrofia dell'utero); i polmoni (aumento dei macrofagi alveolari) nel ratto e nel topo; il pancreas (degranulazione e vacuolizzazione delle cellule esocrine rispettivamente nella scimmia e nel maialino, e degenerazione delle cellule delle isole nella scimmia), e gli occhi (opacità della linea di sutura lenticolare anteriore) solo nel ratto. Variazioni renali di minore entità sono state osservate nel ratto (esacerbazione della lipofuscina correlata con l'età nell'epitelio tubulare, aumenti in idronefrosi) e nel topo (esacerbazione delle lesioni di fondo). Non vi è stata indicazione di tossicità renale nella scimmia o nel maialino.

Malattie di fondo verificatesi spontaneamente (miocardite cronica nel ratto, infezione plasmatica e cardiaca da Coxsackie virus nella scimmia, infestazione coccidiale del tratto gastrointestinale nel maialino, lesioni cutanee nel topo e nella scimmia) sembrano esacerbate dal trattamento con everolimus. Tali evidenze sono state di solito osservate in presenza di livelli di esposizione sistemica nell'intervallo terapeutico o al di sopra, ad eccezione del ratto, dove, a causa di una elevata distribuzione tissutale, tali evidenze insorgono al di sotto dell'esposizione terapeutica.

In uno studio sulla fertilità maschile nel ratto, la morfologia testicolare è stata influenzata a dosi pari a 0,5 mg/kg o superiori e la motilità degli spermatozoi, la conta spermatica, e i livelli di testosterone nel plasma risultavano ridotti a 5 mg/kg, valore che comporta una riduzione della fertilità maschile. C'è stata evidenza di reversibilità. Questi effetti sono stati notati dopo un'esposizione a livelli inferiori o simili a quelli clinici. La fertilità femminile non è stata interessata, ma everolimus attraversa la placenta e si è dimostrato tossico nei confronti del feto. Nel ratto, everolimus ha causato embriotossicità e tossicità fetale, manifestata come mortalità e ridotto peso fetale in presenza di esposizione sistemica al di sotto dell'intervallo terapeutico. L'incidenza di modificazioni scheletriche e delle malformazioni a 0,3 e 0,9 mg/kg (schisi dello sterno) è aumentata. Nei conigli, l'embriotossicità si è manifestata con un aumento del riassorbimento ritardato.

Gli studi sulla genotossicità, che valutano tutti gli aspetti principali di genotossicità, non hanno mostrato evidenza di attività clastogenica o mutagenica. La somministrazione di everolimus per un periodo massimo di 2 anni non ha indicato alcun potenziale oncogeno nel topo e nel ratto fino ai dosaggi più elevati corrispondenti rispettivamente a 3,9 e 0,2 volte l'esposizione sistemica prevista in clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene (E321)
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Crospovidone tipo A
Lattosio anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/poliammide/alluminio/PVC contenente 10 compresse.

Confezioni contenenti 10, 30, 60 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/538/001
EU/1/09/538/002
EU/1/09/538/003
EU/1/09/538/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03.08.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afinitor 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di everolimus.

Eccipienti

Ogni compressa contiene 297 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianco-giallastre, allungate con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso "UHE" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo

Afinitor è indicato per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.

Tumori neuroendocrini di origine pancreatica

Afinitor è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica, bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.

Carcinoma renale

Afinitor è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma renale avanzato, che hanno presentato progressione durante o dopo trattamento con terapia mirata anti-VEGF.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Afinitor deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'utilizzo di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di everolimus è di 10 mg una volta al giorno. Il trattamento deve continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico o finché non compaia tossicità inaccettabile.

Se una dose viene omessa, il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva, ma assumere la successiva dose abituale prescritta.

Aggiustamento della dose a causa di reazioni avverse

La gestione di sospette reazioni avverse gravi e/o intollerabili può richiedere modifiche della dose. La dose di Afinitor può essere ridotta o temporaneamente interrotta (ad es. per una settimana) e successivamente reintrodotta a 5 mg/die. Se la riduzione della dose è necessaria, la dose suggerita è 5 mg/die (vedere anche paragrafo 4.4).

Categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Afinitor nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti anziani (≥65 anni di età)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Per i pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh class B), la dose deve essere ridotta a 5 mg/die. Everolimus non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh class C) e non è raccomandato per l'uso in questa categoria di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Afinitor deve essere somministrato per via orale una volta al giorno alla stessa ora, regolarmente con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse di Afinitor devono essere inghiottite intere con un bicchiere d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati della rapamicina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Polmonite non infettiva

La polmonite non infettiva è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, Afinitor incluso. La polmonite non infettiva (compresa la malattia polmonare interstiziale) è stata descritta nel 12% dei pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). Alcuni casi sono stati gravi e, in rare occasioni, è stato riportato esito fatale. Una diagnosi di polmonite non infettiva deve essere presa in considerazione nei pazienti che manifestano segni respiratori non specifici e sintomi quali ipossia, versamento pleurico, tosse o dispnea per i quali siano state escluse, dopo appropriate analisi, cause infettive, neoplastiche e altre motivazioni non correlate al farmaco. I pazienti devono essere avvisati di riportare prontamente ogni sintomo respiratorio nuovo o in peggioramento.

I pazienti che presentano modificazioni radiologiche indicative di una polmonite non infettiva ed hanno pochi sintomi o nessun sintomo possono continuare la terapia con Afinitor senza aggiustare la dose. Se i sintomi sono moderati, l'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione fino al miglioramento dei sintomi. Può essere necessario l'uso di corticosteroidi. Afinitor può essere reintrodotta a 5 mg/die.

Per i casi dove i sintomi di polmonite non infettiva sono gravi, la terapia con Afinitor deve essere interrotta e l'uso di corticosteroidi può essere necessario fino alla scomparsa dei sintomi clinici. La terapia con Afinitor può essere reintrodotta a 5 mg/die secondo le condizioni cliniche individuali.

Infezioni

Afinitor ha proprietà immunosoppressive e può predisporre i pazienti ad infezioni batteriche, micotiche, virali o da protozoi, comprese infezioni con patogeni opportunistici (vedere paragrafo 4.8). In pazienti in trattamento con Afinitor sono state descritte infezioni localizzate e sistemiche, compresa la polmonite, altre infezioni batteriche, infezioni micotiche invasive, come aspergillosi o candidosi, e infezioni virali compresa la riattivazione del virus dell'epatite B. Alcune di queste infezioni sono state gravi (es. portando ad insufficienza respiratoria o epatica) e occasionalmente fatali.

I medici e i pazienti devono essere consapevoli dell'aumentato rischio di infezioni con Afinitor. Infezioni preesistenti devono essere trattate in modo appropriato e devono essere completamente risolte prima di iniziare il trattamento con Afinitor. Durante il trattamento con Afinitor si deve prestare attenzione ai sintomi e ai segni di un'infezione; se viene diagnosticata un'infezione si deve intraprendere prontamente un trattamento appropriato e considerare la sospensione o l'interruzione di Afinitor.

Se viene diagnosticata un'infezione micotica sistemica invasiva, il trattamento con Afinitor deve essere prontamente e permanentemente interrotto e il paziente deve essere trattato con una terapia antifungina appropriata.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità che si sono manifestate con sintomi comprendenti, ma non limitati a, anafilassi, dispnea, vampate, dolore al torace o angioedema (es. gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) sono state osservate con everolimus (vedere paragrafo 4.3).

Ulcerazioni del cavo orale

Ulcere della bocca, stomatiti e mucositi del cavo orale sono state osservate in pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). In questi casi sono raccomandati trattamenti topici, ma deve essere evitato l'uso di collutori contenenti alcool o perossidi perché possono peggiorare la condizione. Non si devono usare agenti antifungini se non è stata diagnosticata un'infezione micotica (vedere paragrafo 4.5).

Eventi di insufficienza renale

Casi di insufficienza renale (compresa insufficienza renale acuta), alcuni con esito fatale, sono stati osservati in pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). La funzionalità renale dei pazienti deve essere monitorata in particolare quando i pazienti hanno fattori di rischio aggiuntivi che possono compromettere ulteriormente la funzionalità renale.

Analisi di laboratorio e monitoraggio

Funzione renale

Aumenti della creatinina sierica, generalmente lievi, e della proteinuria sono stati riportati negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzione renale, includendo la misurazione dei livelli di azoto ureico ematico (BUN), delle proteine urinarie o della creatinina sierica, prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia.

Glicemia e lipidi

Casi di iperglicemia, iperlipidemia e ipertrigliceridemia sono stati riportati negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia. Quando possibile si deve ottenere un controllo ottimale della glicemia prima di trattare un paziente con Afinitor.

Parametri ematologici

Riduzioni dell'emoglobina, dei linfociti, dei neutrofili e delle piastrine sono state riportate negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la conta ematica completa prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia.

Tumori carcinoidi

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, su pazienti con tumori carcinoidi, Afinitor più octreotide a lento rilascio (Sandostatina LAR[®]) è stato confrontato con placebo più octreotide a lento rilascio. Lo studio non ha raggiunto l'endpoint primario di efficacia (sopravvivenza libera da progressione [progression-free-survival, PFS]) e l'analisi ad interim sulla sopravvivenza complessiva (overall survival, OS) è risultata numericamente favorevole al braccio di trattamento placebo più octreotide a lento rilascio. Pertanto la sicurezza e l'efficacia di Afinitor nei pazienti con tumori carcinoidi non è stata stabilita.

Interazioni

La co-somministrazione con inibitori e induttori del CYP3A4 e/o della pompa di efflusso multifarmaco, P-glicoproteina (PgP), deve essere evitata. Se la co-somministrazione di un **moderato** inibitore o di un induttore del CYP3A4 e/o della PgP non può essere evitata, si può prendere in considerazione un aggiustamento della dose di Afinitor sulla base dell'AUC prevista (vedere paragrafo 4.5).

Il trattamento concomitante con **potenti** inibitori del CYP3A4 aumenta drammaticamente le concentrazioni plasmatiche di everolimus (vedere paragrafo 4.5). Attualmente non ci sono dati sufficienti per permettere raccomandazioni sulla dose in questa situazione. Quindi, il trattamento concomitante di Afinitor con **potenti** inibitori non è raccomandato.

Si deve esercitare cautela quando Afinitor è assunto in combinazione con substrati del CYP3A4 con uno stretto indice terapeutico somministrati oralmente a causa del potenziale di interazione tra farmaci. Se Afinitor è assunto con substrati del CYP3A4 somministrati oralmente con uno stretto indice terapeutico (ad es. pimozide, terfenadina, astemizolo, cisapride, chinidina o derivati degli alcaloidi dell'ergot), il paziente deve essere monitorato per gli effetti indesiderati descritti nel foglio illustrativo del substrato del CYP3A4 somministrato oralmente (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Afinitor non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh class C) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Vaccinazioni

Deve essere evitato l'uso di vaccini vivi durante il trattamento con Afinitor (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Complicazioni nella guarigione delle ferite

Una rallentata guarigione delle ferite è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, Afinitor incluso. Pertanto l'utilizzo di Afinitor nel periodo peri-chirurgico deve essere effettuato con cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4, e anche un substrato e un moderato inibitore della PgP. Pertanto l'assorbimento e la successiva eliminazione di everolimus possono essere influenzati da sostanze che interferiscono con il CYP3A4 e/o la PgP. *In vitro*, everolimus è un inibitore competitivo del CYP3A4 e un inibitore misto del CYP2D6.

Interazioni note e teoriche con selezionati inibitori e induttori del CYP3A4 e della PgP sono elencate nella Tabella 1 sotto riportata.

Inibitori del CYP3A4 e della PgP che aumentano le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono inibitori del CYP3A4 o della PgP possono aumentare le concentrazioni ematiche di everolimus diminuendo il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Induttori del CYP3A4 e della PgP che diminuiscono le concentrazioni di everolimus

Le sostanze che sono induttori del CYP3A4 o della PgP possono diminuire le concentrazioni ematiche di everolimus aumentando il metabolismo o l'efflusso di everolimus dalle cellule intestinali.

Tabella 1 Effetti di altre sostanze attive su everolimus

Sostanze attive per tipo d'interazione	Interazione – Modifica di AUC/C_{max} di everolimus Rapporto della media geometrica (intervallo osservato)	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
Potenti inibitori di CYP3A4/PgP		
Ketoconazolo	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 15,3 (intervallo 11,2-22,5) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 4,1 (intervallo 2,6-7,0)	Il trattamento concomitante di Afinitor con potenti inibitori non è raccomandato.
Itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo	Non studiata. Atteso un forte aumento della concentrazione di everolimus.	
Telitromicina, claritromicina		
Nefazodone		
Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir		
Moderati inibitori di CYP3A4/PgP		
Eritromicina	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 4,4 (intervallo 2,0-12,6) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,0 (intervallo 0,9-3,5)	Usare cautela quando la co-somministrazione di moderati inibitori del CYP3A4 o della PgP non può essere evitata. Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un moderato inibitore del CYP3A4 o della PgP, si può considerare una riduzione della dose a 5 mg/die o a 5 mg a giorni alterni. Tuttavia, non ci sono dati clinici a sostegno di questo aggiustamento della dose. A causa della variabilità tra soggetti, gli aggiustamenti raccomandati della dose possono non essere ottimali in tutti gli individui, pertanto è raccomandato un attento monitoraggio degli effetti indesiderati.
Verapamil	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,5 (intervallo 2,2-6,3) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 2,3 (intervallo 1,3-3,8)	
Ciclosporina orale	Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,7 (intervallo 1,5-4,7) Aumento della C _{max} di un fattore pari a 1,8 (intervallo 1,3-2,6)	
Fluconazolo	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
Diltiazem		
Amprenavir, fosamprenavir	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione.	
Succo di pompelmo o altri cibi che influenzano CYP3A4/PgP	Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione (l'effetto varia grandemente).	

Potenti induttori del CYP3A4		
Rifampicina	Riduzione dell'AUC del 63% (intervallo 0-80%) Riduzione della C _{max} del 58% (intervallo 10-70%)	Evitare l'uso concomitante con potenti induttori del CYP3A4. Se i pazienti richiedono la co-somministrazione di un potente induttore del CYP3A4, si deve considerare un aumento della dose di Afinitor da 10 mg/die fino a 20 mg/die, utilizzando incrementi di 5 mg, applicati al giorno 4 e 8 dopo l'inizio del trattamento con l'induttore. Si stima che questa dose di Afinitor adatti l'AUC all'intervallo osservato in assenza di induttori. Tuttavia, non ci sono dati clinici a sostegno di questo aggiustamento della dose. Se il trattamento con l'induttore viene interrotto, la dose di Afinitor deve essere riportata alla dose usata prima dell'inizio della co-somministrazione.
Corticosteroidi (es. desametasone, prednisone, prednisolone)	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Efavirenz, nevirapina	Non studiata. Attesa riduzione dell'esposizione.	
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione.	

Agenti la cui concentrazione plasmatica può essere alterata da everolimus

Sulla base di risultati *in vitro*, è improbabile che le concentrazioni sistemiche ottenute dopo dosi orali giornaliere di 10 mg determinino un'inibizione della Pgp, del CYP3A4 e del CYP2D6. Tuttavia, una inibizione del CYP3A4 e della Pgp nell'intestino non può essere esclusa. Uno studio di interazione su soggetti sani ha dimostrato che la co-somministrazione di una dose orale di midazolam, un substrato sensibile validato del CYP3A, e di everolimus ha portato ad un aumento del 25% della C_{max} di midazolam e un aumento del 30% della AUC_(0-inf) di midazolam. E' probabile che l'effetto sia causato dall'inibizione del CYP3A4 intestinale da parte di everolimus. Quindi everolimus può influenzare la biodisponibilità di substrati del CYP3A4 co-somministrati oralmente. Tuttavia, non è atteso un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di substrati del CYP3A4 somministrati oralmente (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di everolimus e octreotide a lento rilascio ha aumentato la C_{min} di octreotide con un rapporto della media geometrica (everolimus/placebo) di 1,47. Non è stato possibile stabilire un effetto clinicamente significativo sulla risposta di efficacia a everolimus nei pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato.

La somministrazione concomitante di everolimus ed exemestane ha aumentato la C_{min} e la C_{2h} di exemestane rispettivamente del 45% e del 64%. Tuttavia, i corrispondenti livelli di estradiolo allo steady state (4 settimane) non erano diversi nei due bracci di trattamento. Nelle pazienti con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo in stadio avanzato che ricevevano l'associazione non è stato osservato un aumento degli eventi avversi correlati all'exemestane. E' poco probabile che l'aumento dei livelli di exemestane possa avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza.

Vaccinazioni

Afinitor può influenzare la risposta immunitaria alle vaccinazioni e, quindi, le vaccinazioni effettuate durante il trattamento con Afinitor possono essere meno efficaci. L'uso di vaccini vivi deve essere evitato durante il trattamento con Afinitor (vedere paragrafo 4.4). Esempi di vaccini vivi sono i seguenti: influenza intranasale, morbillo, parotite, rosolia, polio orale, BCG (Bacillus Calmette-Guérin), febbre gialla, varicella, e TY21a tifoide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un metodo contraccettivo di elevata efficacia (per esempio metodo ormonale di controllo delle nascite non contenente estrogeni per via orale, iniezione o impianto, contraccettivi a base di progesterone, isterectomia, legatura delle tube, astinenza completa, metodi di barriera, dispositivo intrauterino [IUD], e/o sterilizzazione femminile/maschile) durante l'utilizzo di everolimus, e fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di everolimus in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato effetti di tossicità riproduttiva inclusa embriotossicità e fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Everolimus non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se everolimus sia escreto nel latte umano. Tuttavia, nei ratti, everolimus e/o i suoi metaboliti passano rapidamente nel latte (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, le donne in trattamento con everolimus non devono allattare al seno.

Fertilità

La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota, tuttavia in pazienti femmine è stata osservata amenorrea secondaria associata a squilibrio del rapporto ormone luteinizzante (LH)/ormone follicolo-stimolante (FSH). La fertilità maschile, sulla base dei risultati non clinici, può essere compromessa dal trattamento con everolimus (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere avvisati di essere prudenti quando guidano o usano macchinari se accusano stanchezza durante il trattamento con Afinitor.

4.8 Effetti indesiderati

a) Sintesi del profilo di sicurezza

Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo contribuiscono al profilo di sicurezza. Negli studi di fase III la rispettiva esposizione è la seguente:

- BOLERO-2 (CRAD001Y2301): everolimus in combinazione con exemestane nel trattamento di donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, localmente avanzato o metastatico precedentemente trattate con letrozolo o anastrozolo. In totale, 191 (40%) pazienti sono state esposte alla terapia con everolimus per ≥ 32 settimane. I tassi di reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del trattamento sono stati del 21% e del 3% per il gruppo con everolimus più exemestane e per il gruppo con placebo più exemestane, rispettivamente.
- RADIANT-3 (CRAD001C2324): everolimus più la migliore terapia di supporto in pazienti con tumori neuroendocrini di origine pancreatica in stadio avanzato. Complessivamente, 63 (31%) pazienti sono stati esposti a everolimus 10 mg/die per ≥ 52 settimane. Le percentuali delle reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del trattamento sono state rispettivamente del 14% e del 2% per il gruppo con everolimus e per il gruppo con placebo.
- RECORD-1 (CRAD001C2240): everolimus più la migliore terapia di supporto in pazienti con carcinoma renale metastatico. Complessivamente, 165 pazienti sono stati esposti a everolimus 10 mg/die per ≥ 4 mesi. Le percentuali delle reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del trattamento sono state rispettivamente del 7% e dello 0% per il gruppo con everolimus e per il gruppo con placebo. La gravità della maggior parte delle reazioni avverse è stata di grado 1 o 2.

Le reazioni avverse di grado 3-4 più frequenti (incidenza $\geq 2\%$ in almeno uno studio di fase III) sono state anemia, stanchezza, diarrea, infezioni, stomatite, iperglicemia, trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, ipofosfatemia, ipercolesterolemia, diabete mellito e polmonite. La classificazione per gradi si attiene alla versione 3.0 del CTCAE.

b) Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La Tabella 2 mostra l'incidenza delle reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con everolimus 10 mg/die in almeno uno degli studi registrativi. Tutti i termini elencati sono basati sulla frequenza più alta riportata in uno studio registrativo. Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e la categoria di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Infezioni ^{a, *}
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Anemia, trombocitopenia
Comune	Leucopenia, linfopenia, neutropenia
Non comune	Aplasia eritroide pura
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, anoressia
Comune	Diabete mellito, ipofosfatemia, ipokaliemia, iperlipidemia, ipocalcemia, disidratazione
Disturbi psichiatrici	
Comune	Insomnia

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Disgeusia, cefalea
Non comune	Ageusia
Patologie dell'occhio	
Comune	Congiuntivite, edema delle palpebre
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca congestizia
Patologie vascolari	
Comune	Iperensione, emorragie ^b
Non comune	Vampate, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Polmonite ^c , dispnea, epistassi, tosse
Comune	Embolia polmonare, emottisi
Non comune	Sindrome da distress respiratorio acuto
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Stomatite ^d , diarrea, infiammazione delle mucose, vomito, nausea
Comune	Secchezza delle fauci, dolore addominale, dolore del cavo orale, disfagia, dispepsia
Patologie epatobiliari	
Comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Rash, secchezza della pelle, prurito, disturbi dell'unghia
Comune	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, eritema, esfoliazione della pelle, dermatite acneiforme, onicoclasia, lesione cutanea, alopecia lieve
Non comune	Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Artralgia
Patologie renali e urinarie	
Comune	Aumento della creatinina, insufficienza renale (compresa insufficienza renale acuta)*, proteinuria*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Stanchezza, astenia, edema periferico, piresia
Comune	Dolore toracico
Non comune	Rallentata guarigione delle ferite
Esami diagnostici	
Molto comune	Riduzione di peso
*	vedere anche il sottoparagrafo "c) Descrizione di reazioni avverse selezionate"
a	Comprende tutte le reazioni nell'ambito della classificazione per sistemi e organi 'infezioni e infestazioni' (come polmonite, sepsi e casi isolati di infezioni opportunistiche [es. aspergilloso, candidosi e epatite B (vedere anche paragrafo 4.4)])
b	Comprende vari eventi di sanguinamento non elencati singolarmente
c	Comprende polmonite, malattia polmonare interstiziale, infiltrazione polmonare, emorragia polmonare alveolare, tossicità polmonare, e alveolite
d	Comprende stomatite e stomatite aftosa, e ulcerazioni alla bocca e alla lingua

c) Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici, everolimus è stato associato a casi gravi di riattivazione dell'epatite B, inclusi esiti fatali. Durante periodi di immunosoppressione la riattivazione di una infezione è un evento atteso.

In studi clinici e in rapporti spontanei post-marketing, everolimus è stato associato a eventi di insufficienza renale (compresi casi con esito fatale) e proteinuria. Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo l'esperienza di sovradosaggio è molto limitata. Dosi singole fino a 70 mg sono state somministrate con una tollerabilità acuta accettabile. In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere adottate le misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01XE10

Meccanismo d'azione

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR (*mammalian target of rapamycin, target della rapamicina nei mammiferi*). mTOR è una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in un numero di tumori nell'uomo. Everolimus si lega alla proteina intracellulare FKBP-12, formando un complesso che inibisce l'attività di mTOR complex-1 (mTORC1). L'inibizione della via del segnale di mTORC1 interferisce con la traduzione e la sintesi di proteine riducendo l'attività della protein chinasi S6 ribosomiale (S6K1) e la proteina eucariotica di legame del fattore 4E di allungamento della traduzione (4EBP-1) che regolano le proteine coinvolte nel ciclo cellulare, nell'angiogenesi e nella glicolisi. Si ritiene che S6K1 fosforili il dominio funzionale 1 di attivazione del recettore per gli estrogeni, che è responsabile dell'attivazione ligando-indipendente del recettore. Everolimus riduce i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che potenzia i processi angiogenici tumorali. Everolimus è un potente inibitore della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali, delle cellule endoteliali, dei fibroblasti e delle cellule muscolari lisce associate ai vasi sanguigni e ha mostrato di ridurre la glicolisi nei tumori solidi *in vitro* e *in vivo*.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo

Lo studio BOLERO-2 (CRAD001Y2301), randomizzato, in doppio cieco, multicentrico di fase III, di Afinitor + exemestane verso placebo + exemestane, è stato condotto in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo in stadio avanzato con recidiva o progressione dopo una precedente terapia con letrozolo o anastrozolo. La randomizzazione è stata stratificata per la documentata sensibilità alla terapia ormonale precedente e in base alla presenza di metastasi viscerali. La sensibilità alla terapia ormonale precedente è stata definita come (1) beneficio clinico documentato (risposta completa [RC], risposta parziale [RP], malattia stabile ≥ 24 settimane) ad almeno una terapia ormonale precedente nel setting avanzato oppure (2) almeno 24 mesi di terapia ormonale adiuvante prima dell'insorgenza della recidiva.

L'end point primario per lo studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), basata sulla valutazione dello sperimentatore (valutazione radiologica locale). Le analisi di supporto per la PFS erano basate sulla revisione radiologica centralizzata indipendente.

Gli endpoints secondari comprendevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva, il tasso di beneficio clinico, il profilo di sicurezza, il cambiamento nella qualità di vita (QoL) e il tempo al peggioramento dell'ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status).

Un totale di 724 pazienti sono state randomizzate in rapporto di 2:1 alla combinazione everolimus (10 mg al giorno) + exemestane (25 mg al giorno) (n=485) o a placebo + exemestane (25 mg al giorno) (n=239). La durata mediana del trattamento è stata di 29,5 settimane (range 1,0-123,3 settimane) per le pazienti in trattamento con everolimus + exemestane e di 14,1 settimane (range 1,0-101,0 settimane) per il gruppo placebo + exemestane.

I risultati di efficacia sono stati ottenuti dall'analisi finale di PFS (vedere Tabella 3 e Figura 1). Le pazienti del braccio placebo + exemestane non effettuavano il cross over ad everolimus al momento della progressione.

Tabella 3 BOLERO-2 risultati di efficacia

Analisi	Afinitor ^a n=485	Placebo ^a n=239	Hazard ratio	P
Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (95% IC)				
Revisione radiologica dello sperimentatore	7,8 (6,9 - 8,5)	3,2 (2,8 - 4,1)	0,45 (0,38 - 0,54)	<0,0001
Revisione radiologica indipendente	11,0 (9,7 - 15,0)	4,1 (2,9 - 5,6)	0,38 (0,31 - 0,48)	<0,0001
Miglior risposta globale (%) (95% IC)				
Tasso di risposta obiettiva ^b	12,6% (9,8 - 15,9)	1,7% (0,5 - 4,2)	n/a ^d	<0,0001 ^e
Tasso di beneficio clinico ^c	51,3% (46,8 - 55,9)	26,4% (20,9 - 32,4)	n/a ^d	<0,0001 ^e

a Più exemestane

b Tasso di risposta obiettiva = proporzione di pazienti con risposta completa o parziale

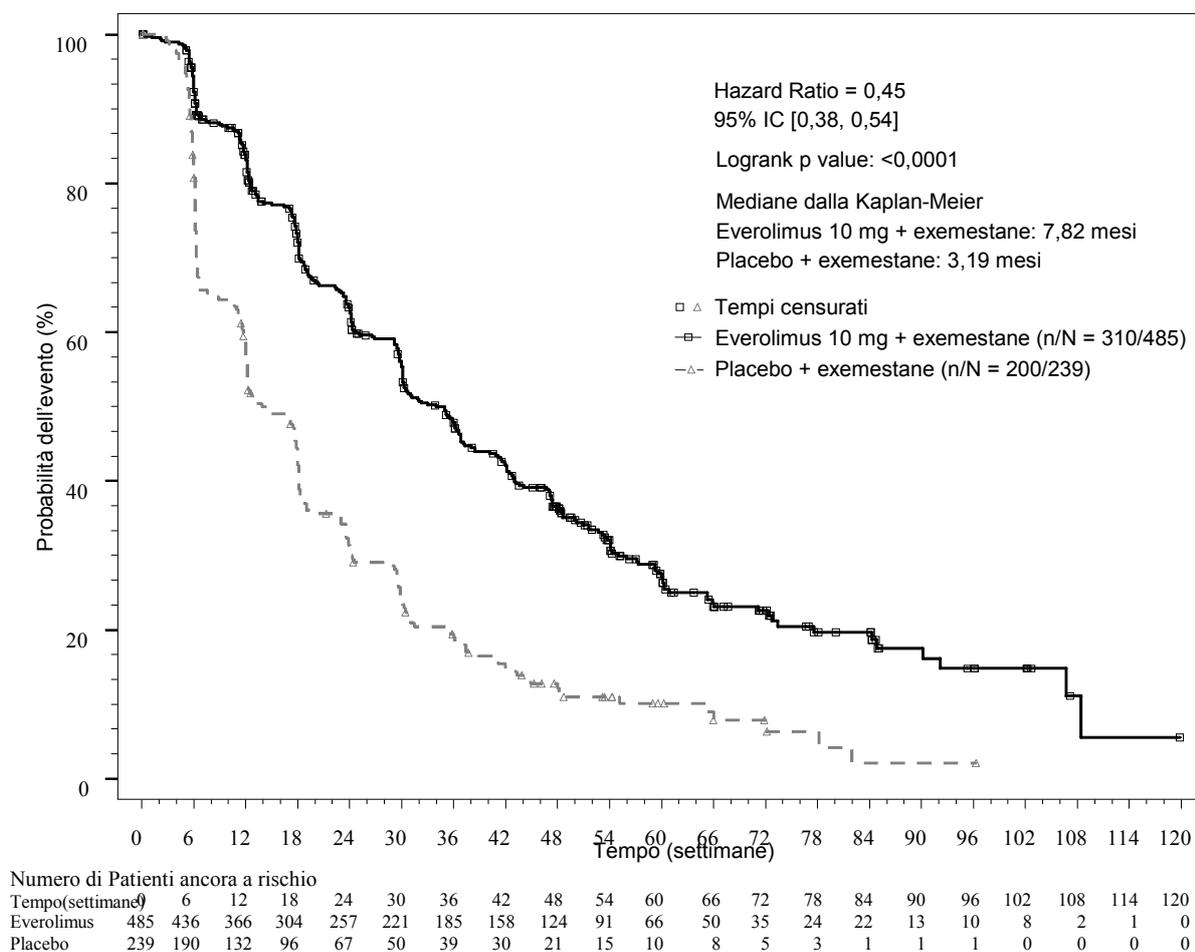
c Tasso di beneficio clinico = proporzione di pazienti con risposta completa o parziale o malattia stabile ≥ 24 settimane

d Non applicabile

e P è ottenuto con il test esatto di Cochran-Mantel-Haenszel usando una versione stratificata del test di permutazione di Cochran-Armitage.

I dati di OS non sono maturi al momento dell'analisi ad interim e non è stata notata una differenza statisticamente significativa correlata al trattamento nell'OS [HR=0,77 (95% IC: 0,57, 1,04)].

Figura 1 BOLERO-2 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (revisione radiologica dello sperimentatore)



L'effetto stimato del trattamento sulla PFS è stato supportato da un'analisi per sottogruppo pianificata della PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore. Per tutti i sottogruppi analizzati (età, sensibilità alla precedente terapia ormonale, numero di organi coinvolti, stato di sole lesioni ossee al basale e presenza di metastasi viscerali, e attraverso i principali sottogruppi demografici e prognostici) è stato notato un effetto positivo del trattamento con everolimus + exemestane rispetto a placebo + exemestane con un hazard ratio stimato compreso tra 0,25 a 0,60.

Non sono state osservate differenze nei due bracci nel tempo al peggioramento $\geq 5\%$ dei punteggi di dominio globale e funzionale QLQ-C30.

Tumori neuroendocrini di origine pancreaticata (pNET) in stadio avanzato

Lo studio RADIANT-3 (CRAD001C2324), di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di Afinitor più la migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC) verso placebo più BSC in pazienti con pNET in stadio avanzato, ha dimostrato un beneficio clinico statisticamente significativo di Afinitor rispetto a placebo con un prolungamento di 2,4 volte della sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) mediana (11,04 mesi verso 4,6 mesi), (HR 0,35; 95% IC: 0,27, 0,45; $p < 0,0001$) (vedere Tabella 4 e Figura 2).

Nello studio RADIANT-3 sono stati arruolati pazienti con tumori neuroendocrini di origine pancreaticata (pNET) in stadio avanzato bene o moderatamente differenziati la cui malattia era progredita nei 12 mesi precedenti. Il trattamento con analoghi della somatostatina era permesso come parte della BSC.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). A seguito di progressione radiologicamente documentata, il medico poteva aprire il codice di randomizzazione dei pazienti. I pazienti in trattamento con placebo potevano allora essere trattati con Afinitor in aperto.

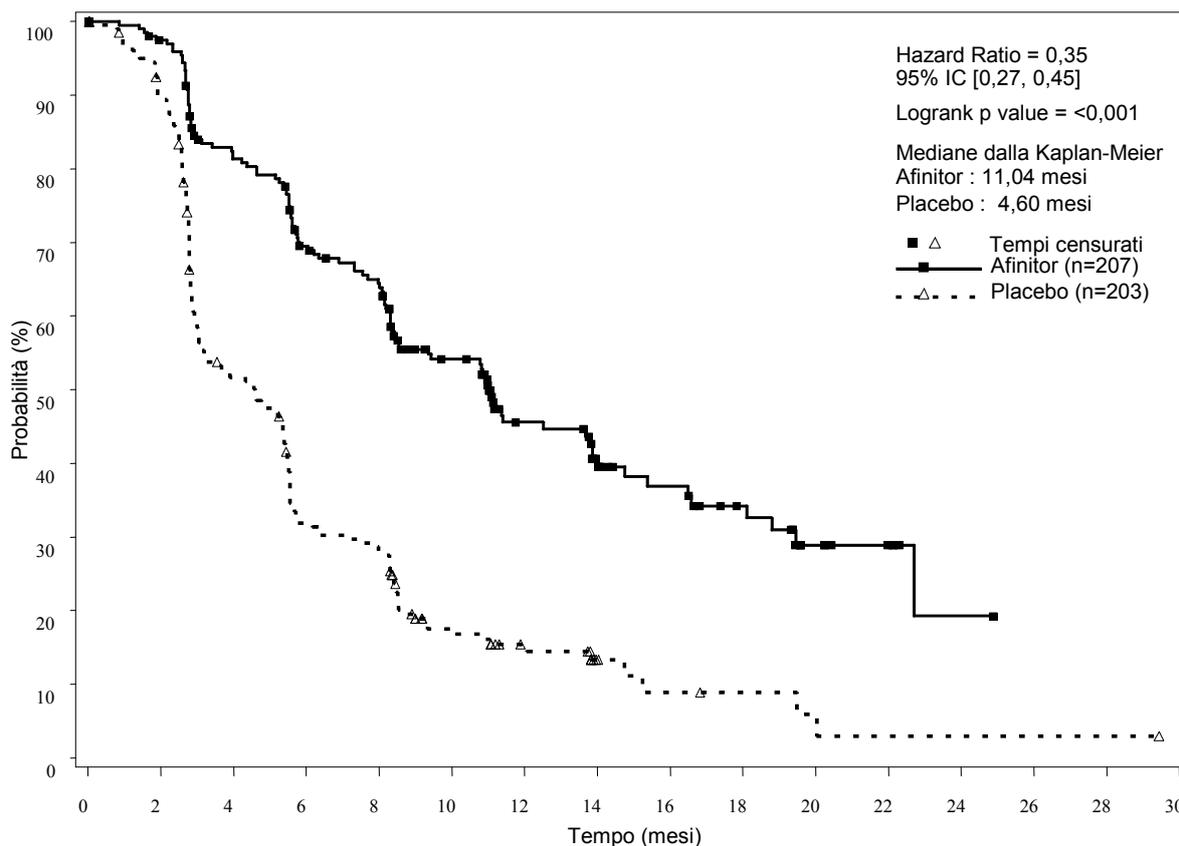
Gli endpoint secondari comprendevano il profilo di sicurezza, il tasso di risposte obiettive, la durata della risposta e la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS).

In totale, 410 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 1:1, per ricevere Afinitor 10 mg/die (n=207) o placebo (n=203). I dati demografici erano ben bilanciati (età mediana 58 anni, 55% maschi, 78,5% di razza caucasica). Il cinquantotto per cento dei pazienti in entrambi i bracci aveva ricevuto precedenti terapie sistemiche. La durata mediana del trattamento in cieco nello studio è stata di 37,3 settimane (intervallo 1,1-129,9 settimane) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus e 16,1 settimane (intervallo 0,4-146,0 settimane) per quelli che hanno ricevuto placebo.

Tabella 4 RADIANT-3 - Risultati della sopravvivenza libera da progressione

Popolazione	n	Afinitor n=207	Placebo n=203	Hazard ratio (95% IC)	P
	410	Mediana della sopravvivenza libera da progressione (mesi) (95% IC)			
Revisione radiologica dello sperimentatore	410	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Revisione radiologica indipendente	410	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001

Figura 2 RADIANT-3 - Curve di KaplanMeier della sopravvivenza libera da progressione



Numero dei pazienti ancora a rischio

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

A seguito della progressione della malattia, 172 dei 203 pazienti (84,7%) inizialmente randomizzati a placebo sono passati al trattamento in aperto con Afinitor. I risultati sulla sopravvivenza complessiva non mostrano una differenza statisticamente significativa in relazione all'OS (HR=0,89 [95% IC: 0,64, 1,23]).

Carcinoma renale avanzato

Lo studio RECORD-1 (CRAD001C2240), di fase III, internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per confrontare everolimus alla dose di 10 mg/die verso placebo, entrambi i trattamenti in associazione alla migliore terapia di supporto, è stato condotto in pazienti con carcinoma renale metastatico che avevano presentato progressione durante o dopo la terapia con VEGFR-TKIs (inibitori della tirosin chinasi del recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare: sunitinib, sorafenib, o entrambi). Era consentita anche precedente terapia con bevacizumab e interferone-alfa. I pazienti sono stati stratificati secondo i criteri prognostici del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) (gruppi di rischio favorevole vs. intermedio vs. sfavorevole) e la terapia antitumorale precedente (1 vs. 2 precedenti VEGFR-TKIs).

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione, documentato utilizzando i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) e valutato mediante una revisione centralizzata indipendente condotta in cieco. Gli endpoint secondari comprendevano il profilo di sicurezza, il tasso di risposta tumorale obiettiva, la sopravvivenza complessiva, i sintomi correlati alla malattia e la qualità della vita. A seguito di progressione radiologicamente documentata, il medico poteva aprire il codice di randomizzazione dei pazienti: i pazienti in trattamento con placebo potevano allora essere trattati con everolimus 10 mg/die in aperto. L'*Independent Data Monitoring Committee* (Comitato indipendente per il controllo dei dati) ha raccomandato l'interruzione dello studio al tempo della seconda analisi ad interim poiché l'endpoint primario era stato raggiunto.

In totale, 416 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 2:1, per ricevere Afinitor (n=277) o placebo (n=139). I dati demografici erano ben bilanciati (età mediana raggruppata [61 anni; intervallo 27-85], 78% maschi, 88% di razza caucasica, numero di precedenti terapie con VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). La durata mediana del trattamento in cieco nello studio è stata di 141 giorni (intervallo 19-451) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus e 60 giorni (intervallo 21-295) per quelli che hanno ricevuto placebo.

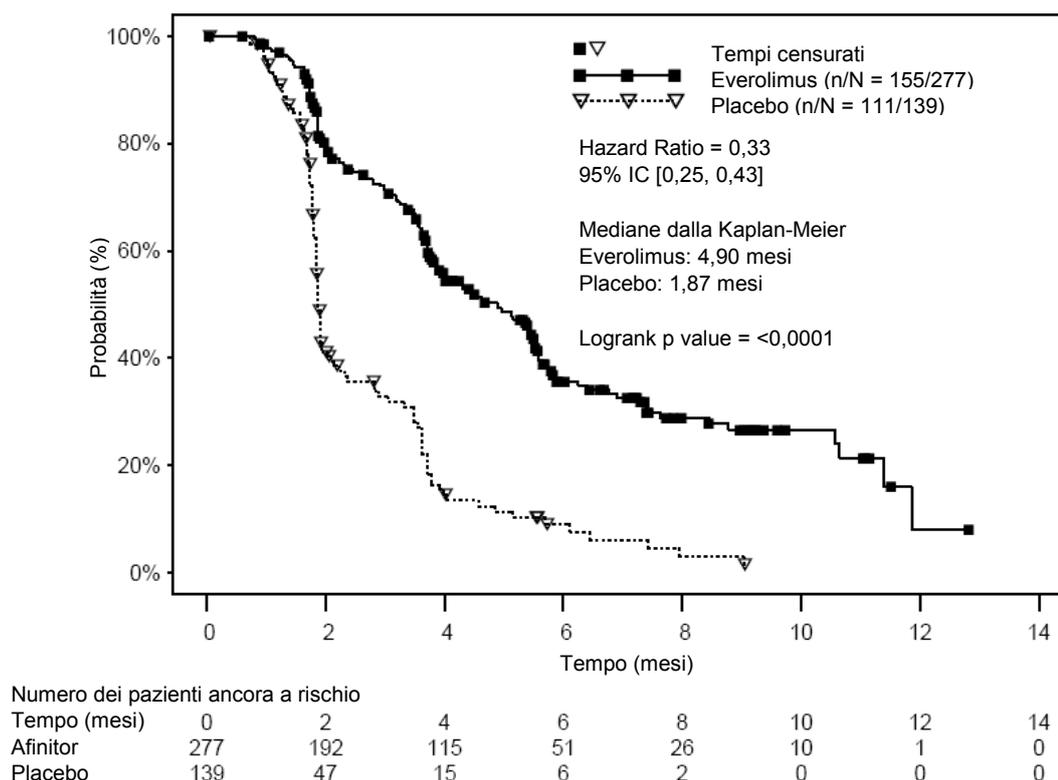
Afinitor è risultato superiore al placebo rispetto all'endpoint primario della sopravvivenza libera da progressione, con una riduzione statisticamente significativa del 67% del rischio di progressione o morte (vedere Tabella 5 e Figura 3).

Tabella 5 RECORD-1 - Risultati della sopravvivenza libera da progressione

Popolazione	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95%IC)	P
		Mediana della sopravvivenza libera da progressione (mesi) (95% IC)			
Analisi primaria					
Tutti (revisione centralizzata indipendente in cieco)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 ^a
Analisi supportive/di sensibilità					
Tutti (revisione locale dello sperimentatore)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 ^a
<i>Criteri di rischio prognostici MSKCC (revisione centralizzata indipendente in cieco)</i>					
Rischio favorevole	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Rischio intermedio	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Rischio sfavorevole	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

^a log-rank test stratificato

Figura 3 RECORD-1 - Curve di KaplanMeier della sopravvivenza libera da progressione



Il tasso di PFS a 6 mesi era del 36% per Afinitor rispetto al 9% per placebo.

Risposte tumorali obiettive confermate sono state osservate in 5 pazienti (2%) trattati con Afinitor, mentre nessuna risposta è stata osservata nei pazienti trattati con placebo. Pertanto, il vantaggio in sopravvivenza libera da progressione riflette principalmente la popolazione con stabilizzazione della malattia (corrispondente al 67% del gruppo di trattamento con Afinitor).

Nessuna differenza statisticamente significativa correlata al trattamento è stata notata in relazione alla sopravvivenza complessiva (hazard ratio 0,87; intervallo di confidenza: 0,65-1,17; $p=0,177$). Il passaggio al trattamento in aperto con Afinitor dei pazienti assegnati a placebo, a seguito della progressione della malattia, ha influenzato la determinazione di ogni differenza correlata al trattamento in relazione alla sopravvivenza complessiva.

Popolazione pediatrica

L' Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Afinitor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per i tumori neuroendocrini di origine pancreatica e il carcinoma renale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, la concentrazione di picco (C_{max}) di everolimus si raggiunge in media 1 ora dopo la somministrazione di 5 e 10 mg/die di everolimus a digiuno o con uno spuntino leggero senza grassi. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Everolimus è un substrato e un moderato inibitore della Pgp.

Effetto del cibo

In soggetti sani, pasti ad alto contenuto di grassi riducevano l'esposizione sistemica di Afinitor 10 mg (misurata come AUC) del 22% e i picchi di concentrazione plasmatici della C_{max} del 54%. Pasti a basso contenuto di grassi riducevano l'AUC del 32% e la C_{max} del 42%. Il cibo, tuttavia, non ha avuto un evidente effetto sul profilo concentrazione-tempo della fase post-assorbimento.

Distribuzione

Il rapporto sangue-plasma di everolimus, che è dipendente dalla concentrazione nel range da 5 a 5.000 ng/ml, varia da 17% a 73%. Nei pazienti oncologici trattati con Afinitor 10 mg/die approssimativamente il 20% della concentrazione di everolimus nel sangue intero è confinata nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è pari a circa il 74% nei soggetti sani e nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Nei pazienti con tumori solidi in fase avanzata, il V_d era 191 l nel compartimento centrale apparente e 517 l nel compartimento periferico apparente.

Biotrasformazione

Everolimus è un substrato del CYP3A4 e della PgP. In seguito a somministrazione orale, everolimus è il principale componente circolante nel sangue umano. Sei metaboliti principali di everolimus sono stati identificati nel sangue umano, comprendenti tre metaboliti monoidrossilati, due prodotti formati per apertura idrolitica dell'anello ciclico, e una fosfatidilcolina coniugata di everolimus. Questi metaboliti sono stati identificati anche nelle specie animali utilizzate negli studi di tossicità, e hanno mostrato un'attività approssimativamente 100 volte inferiore a quella di everolimus. Everolimus è quindi considerato contribuire alla maggior parte dell'attività farmacologia complessiva.

Eliminazione

La CL/F media di everolimus dopo una dose di 10 mg/die in pazienti con tumori solidi in fase avanzata era 24,5 l/h. L'emivita media di eliminazione di everolimus è approssimativamente 30 ore.

Non sono stati condotti studi specifici di escrezione in pazienti oncologici; tuttavia, sono disponibili dati da studi in pazienti sottoposti a trapianto. In seguito alla somministrazione di una singola dose di everolimus radioattivo in combinazione con ciclosporina, l'80% della radioattività è stata ritrovata nelle feci, mentre il 5% è stata escreta nelle urine. Il prodotto d'origine non è stato rilevato nelle urine e nelle feci.

Farmacocinetica allo steady-state

Dopo somministrazione di everolimus in pazienti con tumori solidi in fase avanzata, l' $AUC_{0-\tau}$ allo steady-state è risultata proporzionale alla dose nell'intervallo di dosaggio da 5 a 10 mg/die. Lo steady-state viene raggiunto entro due settimane. La C_{max} è proporzionale alla dose tra 5 e 10 mg. Il t_{max} si raggiunge 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. Allo steady-state l' $AUC_{0-\tau}$ è significativamente correlata ai livelli ematici pre-dose.

Categorie particolari di pazienti

Compromissione epatica

L'AUC media di everolimus era aumentata di due volte in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh class B) rispetto a quella misurata in 8 soggetti con normale funzionalità epatica. L'AUC è stata positivamente correlata alla concentrazione sierica di bilirubina e al prolungamento del tempo di protrombina ed è stata negativamente correlata alle concentrazioni sieriche di albumina. L'impatto della compromissione epatica grave (Child-Pugh class C) sulla farmacocinetica di everolimus non è stato valutato (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

In un'analisi della farmacocinetica di popolazione in 170 pazienti con tumori solidi in fase avanzata, non è stata notata alcuna significativa influenza della clearance della creatinina (25-178 ml/min) sulla CL/F di everolimus. La compromissione renale insorta dopo trapianto (range di clearance della creatinina: 11-107 ml/min) non ha influito sulla farmacocinetica di everolimus in pazienti trapiantati.

Pazienti anziani

Da una valutazione della farmacocinetica di popolazione in pazienti oncologici, non è stata notata alcuna significativa influenza dell'età (27-85 anni) sulla clearance orale di everolimus.

Etnicità

In pazienti oncologici giapponesi e caucasici, con analoga funzionalità epatica, la clearance orale (CL/F) è simile. Da un'analisi della farmacocinetica di popolazione, la clearance orale (CL/F) è, in media, del 20% superiore nei pazienti di razza nera sottoposti a trapianto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di everolimus è stato valutato nel topo, nel ratto, nel maialino, nella scimmia e nel coniglio. I principali organi bersaglio identificati in diverse specie animali sono stati gli organi riproduttivi maschili e femminili (degenerazione tubulare testicolare, contenuto spermatico ridotto nell'epididimo ed atrofia dell'utero); i polmoni (aumento dei macrofagi alveolari) nel ratto e nel topo; il pancreas (degranulazione e vacuolizzazione delle cellule esocrine rispettivamente nella scimmia e nel maialino, e degenerazione delle cellule delle isole nella scimmia), e gli occhi (opacità della linea di sutura lenticolare anteriore) solo nel ratto. Variazioni renali di minore entità sono state osservate nel ratto (esacerbazione della lipofuscina correlata con l'età nell'epitelio tubulare, aumenti in idronefrosi) e nel topo (esacerbazione delle lesioni di fondo). Non vi è stata indicazione di tossicità renale nella scimmia o nel maialino.

Malattie di fondo verificatesi spontaneamente (miocardite cronica nel ratto, infezione plasmatica e cardiaca da Coxsackie virus nella scimmia, infestazione coccidiale del tratto gastrointestinale nel maialino, lesioni cutanee nel topo e nella scimmia) sembrano esacerbate dal trattamento con everolimus. Tali evidenze sono state di solito osservate in presenza di livelli di esposizione sistemica nell'intervallo terapeutico o al di sopra, ad eccezione del ratto, dove, a causa di una elevata distribuzione tissutale, tali evidenze insorgono al di sotto dell'esposizione terapeutica.

In uno studio sulla fertilità maschile nel ratto, la morfologia testicolare è stata influenzata a dosi pari a 0,5 mg/kg o superiori e la motilità degli spermatozoi, la conta spermatica, e i livelli di testosterone nel plasma risultavano ridotti a 5 mg/kg, valore che comporta una riduzione della fertilità maschile. C'è stata evidenza di reversibilità. Questi effetti sono stati notati dopo un'esposizione a livelli inferiori o simili a quelli clinici. La fertilità femminile non è stata interessata, ma everolimus attraversa la placenta e si è dimostrato tossico nei confronti del feto. Nel ratto, everolimus ha causato embriotossicità e tossicità fetale, manifestata come mortalità e ridotto peso fetale in presenza di esposizione sistemica al di sotto dell'intervallo terapeutico. L'incidenza di modificazioni scheletriche e delle malformazioni a 0,3 e 0,9 mg/kg (schisi dello sterno) è aumentata. Nei conigli, l'embriotossicità si è manifestata con un aumento del riassorbimento ritardato.

Gli studi sulla genotossicità, che valutano tutti gli aspetti principali di genotossicità, non hanno mostrato evidenza di attività clastogenica o mutagenica. La somministrazione di everolimus per un periodo massimo di 2 anni non ha indicato alcun potenziale oncogeno nel topo e nel ratto fino ai dosaggi più elevati corrispondenti rispettivamente a 3,9 e 0,2 volte l'esposizione sistemica prevista in clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Butilidrossitoluene (E321)
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato
Ipromellosa
Crospovidone tipo A
Lattosio anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/poliammide/alluminio/PVC contenente 10 compresse.

Confezioni contenenti 10, 30, 60 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

03.08.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan*, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività di farmacovigilanza descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta della Agenzia Europea dei Medicinali.

- **OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio randomizzato a tre bracci per studiare la combinazione di everolimus con exemestane versus solo everolimus versus capecitabina in pazienti con carcinoma mammario metastatico con stato recettoriale ormonale positivo dopo recidiva o progressione con letrozole o anastrozolo basato su un protocollo approvato dal CHMP	CSR finale: 3Q 2017

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Afinitor 5 mg compresse
Everolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 5 mg di everolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse
30 compresse
60 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/538/007	10 compresse
EU/1/09/538/001	30 compresse
EU/1/09/538/002	60 compresse
EU/1/09/538/003	90 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Afinitor 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afinitor 5 mg compresse
Everolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Afinitor 10 mg compresse
Everolimus

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 10 mg di everolimus.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse
30 compresse
60 compresse
90 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/538/008	10 compresse
EU/1/09/538/004	30 compresse
EU/1/09/538/005	60 compresse
EU/1/09/538/006	90 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Afinitor 10 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afinitor 10 mg compresse
Everolimus

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Afinitor 5 mg compresse **Afinitor 10 mg compresse** Everolimus

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Afinitor e a che cosa serve
2. Prima di prendere Afinitor
3. Come prendere Afinitor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Afinitor
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È AFINITOR E A CHE COSA SERVE

Afinitor è un medicinale antitumorale contenente un principio attivo chiamato everolimus. Everolimus riduce l'apporto di sangue al tumore e rallenta la crescita e la diffusione delle cellule tumorali.

Afinitor è usato per trattare:

- cancro al seno in stadio avanzato con stato recettoriale ormonale positivo in donne in post menopausa, nelle quali altri trattamenti (definiti come “inibitori dell'aromatasi non steroidei”) non riescono più a tenere la malattia sotto controllo. Viene somministrato insieme ad un tipo di medicinale chiamato exemestane, un inibitore dell'aromatasi steroideo, che viene utilizzato per la terapia ormonale antitumorale.
- tumori in stadio avanzato chiamati tumori neuroendocrini che originano dal pancreas.
- cancro del rene in stadio avanzato (carcinoma renale avanzato) dove altri trattamenti (definiti come “terapie mirate anti-VEGF”) non sono stati di aiuto nel fermarlo.

2. PRIMA DI PRENDERE AFINITOR

Afinitor le verrà prescritto solo da un medico esperto nel trattamento del cancro. Segua attentamente tutte le istruzioni del medico. Queste istruzioni possono essere differenti dalle informazioni generali contenute in questo foglio illustrativo. Se ha delle domande su Afinitor o sul perché le è stato prescritto, si rivolga al medico.

Non prenda Afinitor

- **se è allergico** (ipersensibile) a everolimus, a sostanze simili come sirolimus o temsirolimus, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Afinitor (elencati nel paragrafo 6 ‘Cosa contiene Afinitor’). Se pensa di essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Faccia particolare attenzione con Afinitor

Informi il medico prima di prendere Afinitor:

- se ha problemi al fegato o ha avuto una qualsiasi malattia che può aver influito sul fegato. Se questo è il caso, il medico può dover prescrivere una dose diversa di Afinitor.
- se ha il diabete (alti livelli di zucchero nel sangue). Afinitor può aumentare i livelli di zucchero nel sangue e peggiorare il diabete mellito. Questo può richiedere l'impiego di insulina e/o terapia con agenti antidiabetici orali. Informi il medico in caso di sete eccessiva o aumento della frequenza di minzione.
- se ha bisogno di prendere un vaccino mentre sta assumendo Afinitor.
- se ha livelli elevati di colesterolo. Afinitor può innalzare i livelli di colesterolo e/o di altri grassi nel sangue.
- se ha di recente subito un intervento chirurgico, o se ha una ferita non ancora guarita in seguito ad un intervento chirurgico. Afinitor può aumentare il rischio di problemi connessi con la guarigione delle ferite.
- se ha una infezione. Può essere necessario trattare l'infezione prima di iniziare Afinitor.
- se ha avuto precedentemente l'epatite B, perché si può riattivare durante il trattamento con Afinitor (vedere paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati').

Afinitor può anche:

- indebolire il sistema immunitario. Pertanto, può essere esposto al rischio di contrarre una infezione durante il trattamento con Afinitor.
- compromettere la funzione renale. Pertanto, il medico controllerà la sua funzionalità renale durante il trattamento con Afinitor.
- causare respiro corto, tosse e febbre.

Informi il medico se manifesta questi sintomi.

Afinitor non deve essere usato nei bambini o negli adolescenti (sotto i 18 anni di età).

Le verranno fatti regolari esami del sangue durante il trattamento. Con questi esami verrà controllata la quantità di cellule del sangue nel suo corpo (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine) per vedere se Afinitor ha un effetto indesiderato su queste cellule. Le verranno fatti esami del sangue anche per controllare la funzionalità renale (livello di creatinina) e la funzionalità del fegato (livelli delle transaminasi) e i livelli della glicemia e del colesterolo. Anche questi livelli possono essere influenzati da Afinitor.

Assunzione di Afinitor con altri medicinali

Afinitor può influenzare l'azione di alcuni medicinali. Se sta assumendo altri medicinali allo stesso tempo di Afinitor, il medico può dover cambiare la dose di Afinitor o degli altri medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o prima di assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. In particolare, informi il medico se sta assumendo medicinali contenenti una qualsiasi delle seguenti sostanze attive:

Le seguenti sostanze possono aumentare il rischio di effetti indesiderati con Afinitor:

- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, o fluconazolo e altri antifungini usati per il trattamento di infezioni micotiche.
- claritromicina, telitromicina o eritromicina, antibiotici usati per il trattamento di infezioni batteriche.
- ritonavir, efavirenz o nevirapina, usati per il trattamento dell'infezione HIV/AIDS.
- verapamil o diltiazem usati per il trattamento di patologie cardiache o della pressione alta.

Le seguenti sostanze possono ridurre l'efficacia di Afinitor:

- rifampicina, usata per il trattamento della tubercolosi (TBC).
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico utilizzato per il trattamento della depressione e di altre condizioni.
- fenitoina, carbamazepina o fenobarbital e altri anti-epilettici usati per bloccare gli attacchi epilettici.

Questi medicinali devono essere evitati durante il trattamento con Afinitor. Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali, il medico può prescrivere medicinali diversi, o può modificarle la dose di Afinitor.

Assunzione di Afinitor con cibi e bevande

Deve assumere Afinitor alla stessa ora ogni giorno, regolarmente con o senza cibo. Eviti il pompelmo e il succo di pompelmo mentre è in trattamento con Afinitor.

Gravidanza e allattamento

Afinitor può recare danno al feto o al lattante.

Afinitor non è raccomandato durante la gravidanza. Informi il medico se è incinta o pensa di esserlo. Il medico discuterà con lei se deve assumere Afinitor durante la gravidanza.

Donne che potrebbero rimanere in stato di gravidanza devono usare una contraccezione di elevata efficacia durante il trattamento con Afinitor. Se, malgrado queste misure, pensa di poter essere incinta, chiedi consiglio al medico **prima** di assumere ancora Afinitor.

Non deve allattare al seno durante il trattamento con Afinitor. Informi il medico se sta allattando.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Fertilità maschile

Afinitor può avere effetto sulla fertilità maschile. Parli con il medico se desidera diventare padre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se si sente insolitamente stanco (la stanchezza è un effetto indesiderato molto comune), presta particolare attenzione quando guida veicoli o utilizza macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Afinitor

Afinitor contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti prima di prendere questo medicinale.

3. COME PRENDERE AFINITOR

Prenda sempre Afinitor seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale è 10 mg, assunta una volta al giorno. Il medico le dirà quante compresse di Afinitor dovrà prendere.

Se ha problemi al fegato, il medico può prescrivere una dose più bassa di Afinitor (5 mg/die).

Se si manifestano certi eventi indesiderati mentre sta assumendo Afinitor (vedere paragrafo 4), il medico può ridurre la dose o interrompere il trattamento per un breve periodo di tempo o permanentemente.

Prenda Afinitor una volta al giorno, circa alla stessa ora ogni giorno, regolarmente con o senza cibo.

Inghiotta la(e) compressa(e) intera(e) con un bicchiere d'acqua. Non mastichi o frantumi le compresse.

Se prende più Afinitor di quanto deve

- Se ha preso più Afinitor di quanto deve, o se qualcun altro ha accidentalmente preso le sue compresse, contatti immediatamente un medico o vada in ospedale. Può essere necessario un trattamento d'urgenza.
- Tenga la confezione e questo foglio illustrativo, così il medico sa cosa è stato preso.

Se dimentica di prendere Afinitor

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva come programmato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle compresse.

Se interrompe il trattamento con Afinitor

Non interrompa il trattamento con Afinitor a meno che non glielo dica il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Afinitor, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Afinitor può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono presentarsi con certe frequenze, che sono definite come segue:

Molto comune:	interessa più di 1 utilizzatore su 10
Comune:	interessa da 1 a 10 utilizzatori su 100
Non comune:	interessa da 1 a 10 utilizzatori su 1.000
Raro:	Interessa da 1 a 10 utilizzatori su 10.000
Molto raro:	interessa meno di 1 utilizzatore su 10.000
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Informi immediatamente il medico se si manifestano effetti indesiderati gravi:

- **Disturbi polmonari o respiratori** (molto comuni): sintomi nuovi o in peggioramento, come tosse, dolore al torace, improvvisa comparsa di respiro corto o emissione di sangue con la tosse. Questi possono essere sintomi di una condizione chiamata embolia polmonare che si presenta quando una o più arterie nei polmoni si ostruisce.
- **Infezioni** (molto comuni) comprendenti infezioni toraciche, infezioni gravi che sono comunemente note come intossicazioni del sangue e infezioni che sono di solito osservate in pazienti con trapianti d'organo come le infezioni fungine, con sintomi quali febbre, brividi di freddo o altri segni di infezione.
- **Patologie renali**: alterazione della frequenza o assenza della minzione possono essere sintomi di insufficienza renale e sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con Afinitor.
- Gonfiore principalmente del viso e della gola, che causa difficoltà a respirare (sintomi di una reazione allergica).

Potrebbe aver bisogno di un trattamento urgente.

Altri effetti indesiderati di Afinitor comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni

- **Ulcere alla bocca**, dolore o fastidio o afte aperte. **Informi il medico** se manifesta uno qualunque di questi effetti, poiché potrebbe aver bisogno di un trattamento con un collutorio o un gel. Poiché alcuni collutori e gel possono far peggiorare le ulcere, chieda sempre al medico prima di usare qualsiasi prodotto.
- Gonfiore delle braccia, delle mani, dei piedi, delle caviglie o di altre parti del corpo (segni di edema)
- Sensazione di malessere (nausea), vomito, diarrea, perdita dell'appetito, alterazione del senso del gusto
- Sensazione di debolezza o stanchezza
- Rash, pelle secca, prurito, scolorimento delle unghie
- Sanguinamento del naso
- Riduzione del numero dei globuli rossi nel sangue (anemia)
- Riduzione del numero di specifiche cellule del sangue coinvolte nella coagulazione del sangue
- Glicemia alta
- Livelli elevati nel sangue di colesterolo (ipercolesterolemia), livelli elevati nel sangue di un tipo di grassi chiamati trigliceridi (ipertrigliceridemia)
- Febbre
- Perdita di peso
- Mal di testa

Effetti indesiderati comuni

- Eruzione cutanea e dolore sul palmo delle mani e sulla pianta dei piedi (sindrome mano-piede), esfoliazione della pelle, rottura delle unghie, rossore della pelle (eritema), foruncoli, acne, lesioni della cute, lieve perdita dei capelli
- Diabete mellito
- Livelli bassi nel sangue di fosfato, potassio e/o calcio
- Livelli elevati nel sangue di un tipo di grassi chiamati lipidi (ipolipidemia)
- Riduzione del numero dei globuli bianchi nel sangue, che può aumentare il rischio di infezioni
- Aumento del numero di alcuni enzimi epatici
- Secchezza della bocca, bruciori di stomaco o indigestione (dispepsia), difficoltà nel deglutire, dolore al torace, dolore alla bocca, mal di stomaco
- Disturbi del sonno (insonnia)
- Pressione alta (ipertensione), sanguinamenti (emorragia)
- Insufficienza renale, proteine nelle urine
- Disidratazione
- Occhi rossi (congiuntivite)
- Secrezione dagli occhi con prurito, arrossamento e gonfiore
- Embolia polmonare
- Fuoriuscita di sangue con la tosse
- Dolore alle articolazioni

Effetti indesiderati non comuni

- Un tipo di anemia chiamata aplasia eritroide pura
- Perdita del senso del gusto
- Sintomi di insufficienza cardiaca come affanno, difficoltà respiratoria quando coricato, gonfiore dei piedi e delle gambe
- Blocco o ostruzione di un vaso sanguigno (vena) nella gamba (trombosi venosa profonda). I sintomi possono includere gonfiore e/o dolore in una delle gambe, di solito al polpaccio, arrossamento o calore della pelle nella zona interessata
- Mancanza di fiato o respiro rapido (sindrome da distress respiratorio acuto)
- Problemi con la guarigione delle ferite
- Vampate

Riattivazione dell'epatite B è stata osservata in alcuni pazienti trattati con Afinitor. Informi il medico se manifesta sintomi di epatite B durante il trattamento con Afinitor. I primi sintomi possono includere febbre, eruzione cutanea, dolore e infiammazione delle articolazioni. Altri sintomi possono includere affaticamento, perdita di appetito, nausea, ittero (ingiallimento della cute), e dolore nella parte alta destra dell'addome. Possono essere segni di epatite anche feci chiare o urine scure.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE AFINITOR

- Tenere Afinitor fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Non usi Afinitor dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
- Non utilizzare nessuna confezione che sia danneggiata o risulti manomessa.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Afinitor

- Il principio attivo è everolimus.
- Ogni compressa di Afinitor da 5 mg contiene 5 mg everolimus.
- Ogni compressa di Afinitor da 10 mg contiene 10 mg everolimus.
- Gli eccipienti sono butilidrossitoluene (E321), magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, cros повідone tipo A e lattosio anidro.

Descrizione dell'aspetto di Afinitor e contenuto della confezione

Afinitor 5 mg compresse sono compresse bianco-giallastre, di forma allungata. Esse hanno impresso "5" su un lato e "NVR" sull'altro.

Afinitor 10 mg compresse sono compresse bianco-giallastre, di forma allungata. Esse hanno impresso "UHE" su un lato e "NVR" sull'altro.

Afinitor è disponibile in confezioni contenenti 10, 30, 60 or 90 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Regno Unito

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

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

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>