**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afinitor 2,5 mg compresse
Afinitor 5 mg compresse
Afinitor 10 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Afinitor 2,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 2,5 mg di everolimus.

*Eccipiente con effetti noti*
Ogni compressa contiene 74 mg di lattosio.

Afinitor 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5 mg di everolimus

*Eccipiente con effetti noti*
Ogni compressa contiene 149 mg di lattosio.

Afinitor 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 10 mg di everolimus

*Eccipiente con effetti noti*
Ogni compressa contiene 297 mg di lattosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Afinitor 2,5 mg compresse

Compresse bianco-giallastre, allungate di circa 10,1 mm in lunghezza e 4,1 mm in larghezza, con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso "LCL" su un lato e "NVR" sull'altro.

Afinitor 5 mg compresse

Compresse bianco-giallastre, allungate di circa 12,1 mm in lunghezza e 4,9 mm in larghezza, con bordo smussato e senza linea di frattura, con impresso "5" su un lato e "NVR" sull'altro.

Afinitor 10 mg compresse

Compresse bianco-giallastre, allungate di circa 15,1 mm in lunghezza e 6,0 mm in larghezza, 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.

Tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare

Afinitor è indicato per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati (Grado 1 o Grado 2), non funzionanti, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Per i differenti regimi di dosaggio Afinitor è disponibile in compresse da 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

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 una riduzione della dose e/o una temporanea interruzione di Afinitor. Per reazioni avverse di Grado 1, normalmente non è richiesto un aggiustamento della dose. Se la riduzione della dose è necessaria, la dose raccomandata è 5 mg/die e non deve essere più bassa di 5 mg/die.

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per un aggiustamento della dose per specifiche reazioni avverse (vedere anche paragrafo 4.4).

**Tabella 1 Raccomandazioni per l'aggiustamento della dose di Afinitor**

| **Reazione avversa** | **Gravità[1]** | **Aggiustamento della dose di Afinitor** |
|---|---|---|
| Polmonite non infettiva | Grado 2 | Considerare l'interruzione della terapia fino al miglioramento dei sintomi a Grado ≤1.<br>Riprendere il trattamento a 5 mg die.<br>Sospendere il trattamento se non c'è un recupero entro 4 settimane. |
| | Grado 3 | Interrompere il trattamento fino a che i sintomi ritornino a Grado ≤1.<br>Considerare la ripresa del trattamento a 5 mg die. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia. |
| | Grado 4 | Sospendere il trattamento. |
| Stomatite | Grado 2 | Temporanea interruzione della somministrazione della dose fino al recupero a Grado ≤1.<br>Riprendere il trattamento alla stessa dose.<br>Se la stomatite ritorna a Grado 2, interrompere la somministrazione della dose fino al raggiungimento del Grado ≤1. Riprendere il trattamento a 5 mg die. |
| | Grado 3 | Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤1.<br>Riprendere il trattamento a 5 mg die. |
| | Grado 4 | Sospendere il trattamento. |
| Altre tossicità non-ematologiche (esclusi eventi metabolici) | Grado 2 | Se la tossicità è tollerabile, non è richiesto un aggiustamento della dose.<br>Se la tossicità diventa intollerabile, interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤1.<br>Riprendere il trattamento alla stessa dose.<br>Se la tossicità ritorna a Grado 2, interrompere il trattamento fino al recupero a Grado ≤1. Riprendere il trattamento a 5 mg die. |
| | Grado 3 | Interrompere temporaneamente la dose fino al recupero a Grado ≤1.<br>Considerare la ripresa del trattamento a 5 mg die. Se la tossicità ritorna a Grado 3, considerare la sospensione della terapia. |
| | Grado 4 | Sospendere il trattamento. |
| Eventi metabolici (per esempio iperglicemia, dislipidemia) | Grado 2 | Non è richiesto un aggiustamento della dose. |
| | Grado 3 | Temporanea interruzione della dose.<br>Riprendere il trattamento a 5 mg die. |
| | Grado 4 | Sospendere il trattamento. |
| Trombocitopenia | Grado 2 (<75, ≥50x$10^9$/l) | Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤1 (≥75x$10^9$/l). Riprendere il trattamento alla stessa dose. |
| | Grado 3 & 4 (<50x$10^9$/l) | Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤1 (≥75x$10^9$/l).Riprendere il trattamento a 5 mg die. |

| | | |
|---|---|---|
| Neutropenia | Grado 2 ($\geq 1x10^9$/l) | Non è richiesto un aggiustamento della dose. |
| | Grado 3 (<1, $\geq 0,5x10^9$/l) | Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤2 ($\geq 1x10^9$/l). Riprendere il trattamento alla stessa dose. |
| | Grado 4 ($<0,5x10^9$/l) | Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤2 ($\geq 1x10^9$/l). Riprendere il trattamento a 5 mg die. |
| Neutropenia febbrile | Grado 3 | Temporanea interruzione della dose fino al recupero a Grado ≤2 ($\geq 1,25x10^9$/l) e assenza di febbre. Riprendere il trattamento a 5 mg die. |
| | Grado 4 | Sospendere il trattamento. |
| [1] Classificazione in base ai National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3,0 | | |

*Categorie particolari di pazienti*
*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*
- Compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) – la dose raccomandata è 7,5 mg al giorno.
- Compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) – la dose raccomandata è 5 mg al giorno.
- Compromissione epatica grave (Child-Pugh C) – Afinitor è raccomandato solo se il beneficio atteso supera il rischio. In questo caso, non deve essere superata la dose di 2,5 mg al giorno.

Devono essere apportati aggiustamenti della dose se la condizione epatica del paziente cambia durante il trattamento (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

*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.

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 elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Polmonite non infettiva

La polmonite non infettiva è un effetto di classe dei derivati della rapamicina, everolimus incluso. La polmonite non infettiva (compresa la malattia polmonare interstiziale) è stata frequentemente riportata in 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. Le infezioni opportunistiche come *la polmonite da pneumocystis jirovecii (carinii)* (PJP/PCP) devono essere escluse nella diagnosi differenziale di polmonite non infettiva (vedere "Infezioni" di seguito). 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 (Grado 2) o severi (Grado 3) può essere necessario l'uso di corticosteroidi fino a quando i sintomi clinici non sono risolti.

Per i pazienti che richiedono l'uso di corticosteroidi per il trattamento della polmonite non infettiva, può essere considerata una profilassi per la PJP/PCP.

Infezioni

Everolimus 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, candidosi o PJP/PCP e infezioni virali compresa la riattivazione del virus dell'epatite B. Alcune di queste infezioni sono state gravi (es. portando a sepsi, 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.

In pazienti in trattamento con everolimus, sono stati riportati casi di PJP/PCP, alcuni con esito fatale. La PJP/PCP può essere associata con l'uso concomitante di corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi. La profilassi della PJP/PCP deve essere considerata quando è richiesto l'uso concomitante di corticosteroidi o altri agenti immunosoppressivi.

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).

Uso concomitante con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

I pazienti che assumono ACE-inibitori come terapia concomitante (ad esempio ramipril) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Stomatite

La stomatite, comprese le ulcerazioni della bocca e le mucositi del cavo orale, è la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafo 4.8). La stomatite si verifica soprattutto nelle prime 8 settimane di trattamento. Uno studio a singolo braccio in pazienti in postmenopausa affette da carcinoma mammario trattate con Afinitor e exemestane ha evidenziato che una soluzione orale con corticosteroide senza alcol, somministrata come colluttorio durante le prime 8 settimane di trattamento, può ridurre l'incidenza e la gravità della stomatite (vedere paragrafo 5.1). La gestione della stomatite può quindi comprendere l'uso terapeutico e/o la profilassi con trattamenti topici, come una soluzione orale con corticosteroide senza alcol in colluttorio. Comunque devono essere evitati prodotti contenenti alcol, perossido di idrogeno, prodotti iodati e derivati del timo perché possono peggiorare la condizione. È raccomandato il monitoraggio e il trattamento delle infezioni fungine, in particolare nei pazienti trattati con medicinali a base di steroidi. 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 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*
Sono stati riportati aumenti della creatinina sierica, generalmente lievi, e della proteinuria (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*
Sono stati riportati casi di iperglicemia (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la glicemia a digiuno prima di iniziare la terapia con Afinitor e periodicamente durante la terapia. Si raccomanda un monitoraggio più frequente quando Afinitor è somministrato contemporaneamente con altri medicinali che possono indurre iperglicemia. Quando possibile si deve ottenere un controllo ottimale della glicemia prima di trattare un paziente con Afinitor.

*Lipidi*
Sono stati riportati casi di dislipidemia (comprendenti ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia). Si raccomanda un controllo del colesterolo e dei trigliceridi ematici prima dell'inizio della terapia con Afinitor e in seguito periodicamente, così come una gestione con appropriata terapia farmacologica.

*Parametri ematologici*
Sono state riportate riduzioni dell'emoglobina, dei linfociti, dei neutrofili e delle piastrine (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 funzionanti

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, su pazienti con tumori carcinoidi funzionanti, Afinitor più octreotide a lento rilascio 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 funzionanti non è stata stabilita.

Fattori prognostici nei tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare

Nei pazienti con tumori neuroendocrini gastrointestinali o polmonari non-funzionanti e con buoni fattori prognostici al basale, ad esempio ileo come sede del tumore primitivo e normali valori di cromogranina A o senza coinvolgimento osseo, deve essere effettuata una valutazione individuale di beneficio-rischio prima dell'inizio della terapia con Afinitor. Nel sottogruppo di pazienti con l'ileo come sede del tumore primitivo è stata riportata una limitata evidenza di beneficio in PFS (vedere paragrafo 5.1).

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, le condizioni cliniche del paziente devono essere monitorate attentamente. 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/PgP 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

L'esposizione a everolimus aumentava nei pazienti con lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Afinitor è raccomandato nei pazienti con una compromissione epatica grave (Child-Pugh C) solo se il potenziale beneficio supera il rischio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Al momento non sono disponibili dati clinici di efficacia e sicurezza per supportare un aggiustamento della dose per la gestione delle reazioni avverse in pazienti con compromissione epatica.

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 totale di 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, everolimus incluso. Pertanto Afinitor deve essere usato con cautela nel periodo peri-chirurgico.

Complicazioni da radioterapia

Quando everolimus è stato utilizzato durante o subito dopo la radioterapia, sono state riportate reazioni da radiazioni severe e gravi (come esofagite da radiazioni, polmonite da radiazioni e lesioni cutanee da radiazioni), inclusi casi fatali. Si deve pertanto prestare attenzione nei pazienti che usano everolimus in stretta relazione temporale con la radioterapia per il potenziamento della tossicità della radioterapia.

Inoltre, la sindrome da recall da radiazioni (RRS) è stata segnalata in pazienti in trattamento con everolimus che avevano ricevuto una radioterapia in passato. Nel caso di RRS, deve essere presa in considerazione la sospensione o l'interruzione di everolimus.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 2 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 2 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)<br>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)<br>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 2,5 mg/die. 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 (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Se l'inibitore moderato viene interrotto, si deve considerare un periodo di washout di almeno 2-3 giorni (tempo medio di eliminazione per gli inibitori moderati più comuni) prima di ritornare alla dose di Afinitor usata precedentemente alla co-somministrazione. |
| **Imatinib** | Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,7<br>Aumento della $C_{max}$ di un fattore pari a 2,2 | |
| **Verapamil** | Aumento dell'AUC di un fattore pari a 3,5 (intervallo 2,2-6,3)<br>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)<br>Aumento della $C_{max}$ di un fattore pari a 1,8 (intervallo 1,3-2,6) | |
| **Cannabidiolo (inibitore della PgP)** | Aumento dell'AUC di un fattore pari a 2,5<br>Aumento della $C_{max}$ di un fattore pari a 2,5 | |
| **Fluconazolo** | Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione. | |
| **Diltiazem** | | |
| **Dronedarone** | Non studiata. Atteso un aumento dell'esposizione. | |
| **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). | La combinazione deve essere evitata. |
| | | |

| ***Potenti e moderati* induttori del CYP3A4** | | |
|---|---|---|
| **Rifampicina** | Riduzione dell'AUC del 63% (intervallo 0-80%)<br>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 o inferiori 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, si deve considerare un periodo di washout di almeno 3-5 giorni (tempo ragionevole per la de-induzione significativa dell'enzima) prima di ritornare alla dose di Afinitor usata precedentemente alla co-somministrazione. |
| **Desametasone** | 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 (*Hypericum Perforatum*)** | Non studiata. Attesa una forte riduzione dell'esposizione. | Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni non devono essere utilizzate durante il trattamento con everolimus. |

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 $AUC_{(0\text{-}inf)}$ 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 co-somministrazione 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 co-somministrazione 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 di reazioni avverse correlate all'exemestane. E' poco probabile che l'aumento dei livelli di exemestane possa avere un impatto sull'efficacia o sulla sicurezza.

Uso concomitante con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)

I pazienti che assumono ACE-inibitori come terapia concomitante (ad esempio ramipril) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

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.

Radioterapia

Nei pazienti in trattamento con everolimus è stato riportato un potenziamento della tossicità della radioterapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/Contraccezione 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. Ai pazienti di sesso maschile non deve essere proibito concepire dei figli.

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 durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

La potenzialità di everolimus di causare infertilità in pazienti maschi e femmine non è nota, tuttavia in pazienti femmine è stata osservata amenorrea (amenorrea secondaria ed altre irregolarità del ciclo mestruale) associata a squilibrio del rapporto ormone luteinizzante (LH)/ormone follicolo-stimolante (FSH). La fertilità maschile e femminile, 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

Afinitor altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare 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

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza si basa sull'insieme dei dati raccolti da 2.879 pazienti trattati con Afinitor in undici studi clinici, che comprendono cinque studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, controllati verso placebo e sei studi di fase I e fase II in aperto nelle indicazioni approvate.

Dall'insieme dei dati di sicurezza le reazioni avverse più comuni (incidenza ≥1/10) sono state (in ordine decrescente): stomatite, rash, affaticamento, diarrea, infezioni, nausea, diminuzione dell'appetito, anemia, disgeusia, polmonite, edema periferico, iperglicemia, astenia, prurito, riduzione di peso, ipercolesterolemia, epistassi, tosse e cefalea.

Le reazioni avverse di Grado 3-4 più frequenti (incidenza ≥1/100 a <1/10) sono state stomatite, anemia, iperglicemia, infezioni, affaticamento, diarrea, polmonite astenia, trombocitopenia, neutropenia, dispnea, proteinuria, linfopenia, emorragia, ipofosfatemia, rash, ipertensione, polmonite, aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) e diabete mellito. La classificazione per gradi si attiene alla versione 3.0 e 4.03 del CTCAE.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 elenca la categoria di frequenza delle reazioni avverse riportate nell'analisi aggregata per i dati di sicurezza. 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 (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥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 3 Reazioni avverse riportate negli studi clinici**

| | |
|---|---|
| **Infezioni ed infestazioni** | |
| Molto comune | Infezioni [a, *] |
| **Patologie del sistema emolinfopoietico** | |
| Molto comune | Anemia |
| Comune | Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia |
| Non comune | Pancitopenia |
| Raro | Aplasia eritroide pura |
| **Disturbi del sistema immunitario** | |
| Non comune | Ipersensibilità |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | |
| Molto comune | Diminuzione dell'appetito, iperglicemia, ipercolesterolemia |
| Comune | Ipertrigliceridemia, ipofosfatemia, diabete mellito, iperlipidemia, ipokaliemia, disidratazione, ipocalcemia |
| **Disturbi psichiatrici** | |
| Comune | Insonnia |
| **Patologie del sistema nervoso** | |
| Molto comune | Disgeusia, cefalea |
| Non comune | Ageusia |
| **Patologie dell'occhio** | |
| Comune | Edema delle palpebre |
| Non comune | Congiuntivite |
| **Patologie cardiache** | |
| Non comune | Insufficienza cardiaca congestizia |

| | |
|---|---|
| **Patologie vascolari** | |
| Comune | Emorragia [b], ipertensione, linfedema [g] |
| Non comune | Vampate, trombosi venosa profonda |
| **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** | |
| Molto comune | Polmonite [c], epistassi, tosse |
| Comune | Dispnea |
| Non comune | Emottisi, embolia polmonare |
| Raro | Sindrome da distress respiratorio acuto |
| **Patologie gastrointestinali** | |
| Molto comune | Stomatite [d], diarrea, nausea |
| Comune | Vomito, secchezza della bocca, dolore addominale, infiammazione delle mucose, dolore del cavo orale, dispepsia, disfagia |
| **Patologie epatobiliari** | |
| Comune | Aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | |
| Molto comune | Rash, prurito |
| Comune | Secchezza della pelle, disturbi dell'unghia, alopecia lieve, acne, eritema, onicoclasia, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare, esfoliazione della pelle, lesione cutanea |
| Raro | Angioedema* |
| **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** | |
| Comune | Artralgia |
| **Patologie renali e urinarie** | |
| Comune | Proteinuria*, aumento della creatinina nel sangue, insufficienza renale* |
| Non comune | Aumento della minzione durante il giorno, insufficienza renale acuta |
| **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella** | |
| Comune | Mestruazioni irregolari[e] |
| Non comune | Amenorrea[e]* |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | |
| Molto comune | Affaticamento, astenia, edema periferico |
| Comune | Piressia |
| Non comune | Dolore toracico non cardiaco, rallentata guarigione delle ferite |
| **Esami diagnostici** | |
| Molto comune | Riduzione di peso |
| **Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura** | |
| Non nota[f] | Sindrome da recall da radiazioni, potenziamento della reazione da radiazioni |

* Vedere anche il sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

[a] Comprende tutte le reazioni nell'ambito della classificazione per sistemi e organi 'infezioni e infestazioni' comprese (comune) polmonite, infezione del tratto urinario; (non comune) bronchite, herpes zoster, sepsi, ascesso e casi isolati di infezioni opportunistiche [es. aspergillosi, candidiasi, PJP/PCP e epatite B (vedere anche paragrafo 4.4)] e (raro) miocardite virale

[b] Comprende vari eventi di sanguinamento da sedi differenti non elencati singolarmente

[c] Comprende (molto comune) polmonite, (comune) malattia polmonare interstiziale, infiltrazione polmonare e (raro) emorragia polmonare alveolare, tossicità polmonare, e alveolite

[d] Comprende (molto comune) stomatite, (comune) stomatite aftosa, ulcerazioni alla bocca e alla lingua e (non comune) glossodinia e glossite

[e] Frequenza in base al numero di donne dai 10 ai 55 anni di età nei dati aggregati

[f] Reazione avversa identificata nell'esperienza post-marketing

[g] La reazione avversa è stata determinata sulla base delle segnalazioni post-marketing. La frequenza è stata determinata sulla base del pool dei dati di sicurezza degli studi oncologici.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici e in segnalazioni spontanee post-marketing, 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 segnalazioni spontanee 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).

In studi clinici e in segnalazioni spontanee post-marketing, everolimus è stato associato a casi di amenorrea (amenorrea secondaria ed altre irregolarità del ciclo mestruale).

In studi clinici e in segnalazioni spontanee post-marketing, everolimus è stato associato con casi di PJP/PCP, alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici e in segnalazioni spontanee post-marketing, è stato riportato angioedema con o senza l'uso concomitante di ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Nell'insieme dei dati di sicurezza, il 37% dei pazienti trattati con Afinitor erano di età ≥65 anni. Il numero dei pazienti con una reazione avversa che ha portato alla sospensione del medicinale è stato più alto nei pazienti con età ≥65 anni (20% vs 13%). Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla sospensione del medicinale sono state polmonite (inclusa malattia polmonare interstiziale), stomatite, affaticamento e dispnea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## 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, inibitori della protein-chinasi, codice ATC: L01EG02

Meccanismo d'azione

Everolimus è un inibitore selettivo del mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR è una serin-treonin chinasi chiave la cui attività è nota per essere sovraregolata in numerosi 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). Al momento dell'analisi finale per l'OS, la durata mediana del trattamento con everolimus è stata di 24,0 settimane (range 1,0-199,1 settimane). La durata mediana del trattamento con exemestane è stata maggiore nel gruppo everolimus + exemestane pari a 29,5 settimane (1,0-199,1) rispetto a 14,1 settimane (1,0-156,0) nel gruppo placebo+exemestane.

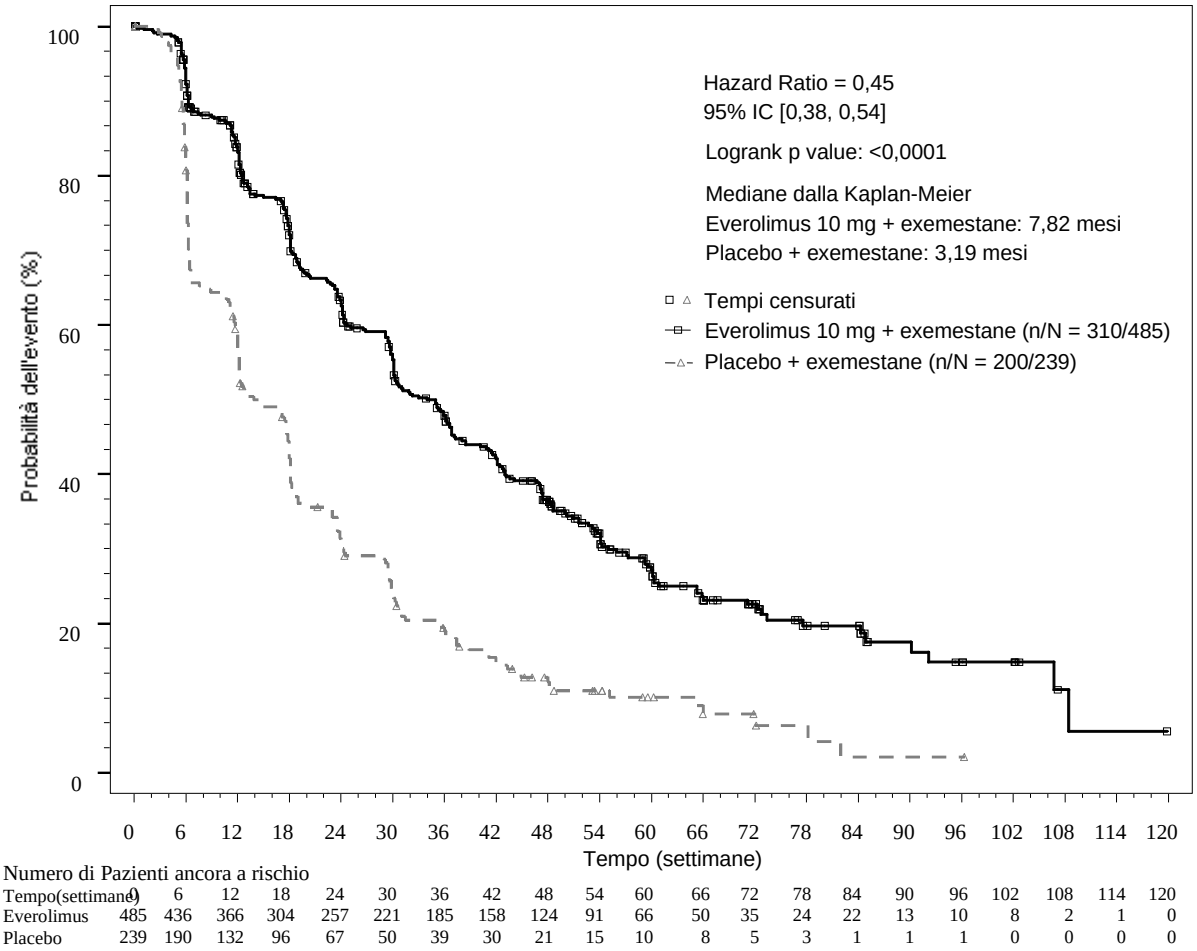
I risultati di efficacia per l'endpoint primario sono stati ottenuti dall'analisi finale di PFS (vedere Tabella 4 e Figura 1). Le pazienti del braccio placebo + exemestane non effettuavano il cross over ad everolimus al momento della progressione.

**Tabella 4 BOLERO-2 risultati di efficacia**

| Analisi | Afinitor[a] n=485 | Placebo[a] n=239 | Hazard ratio | p value |
|---|---|---|---|---|
| **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 |
| **Sopravvivenza globale mediana (mesi) (95% IC)** | | | | |
| Sopravvivenza globale mediana | 31,0 (28,0 – 34,6) | 26,6 (22,6 – 33,1) | 0,89 (0,73 – 1,10) | 0,1426 |
| **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 value è ottenuto con il test esatto di Cochran-Mantel-Haenszel usando una versione stratificata del test di permutazione di Cochran-Armitage.

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




Numero di Pazienti ancora a rischio

| Tempo(settimane) | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 | 90 | 96 | 102 | 108 | 114 | 120 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Everolimus | 485 | 436 | 366 | 304 | 257 | 221 | 185 | 158 | 124 | 91 | 66 | 50 | 35 | 24 | 22 | 13 | 10 | 8 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 239 | 190 | 132 | 96 | 67 | 50 | 39 | 30 | 21 | 15 | 10 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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 (HR) stimato compreso tra 0,25 a 0,60.

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

Lo studio BOLERO 6 (CRAD001Y2201), randomizzato, a tre bracci, in aperto, di fase II, di everolimus in associazione con exemestane verso solo everolimus verso capecitabina è stato condotto in donne in postmenopausa con carcinoma mammario con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo in stadio avanzato o metastatico con recidiva o progressione dopo una precedente terapia con letrozolo o anastrozolo.

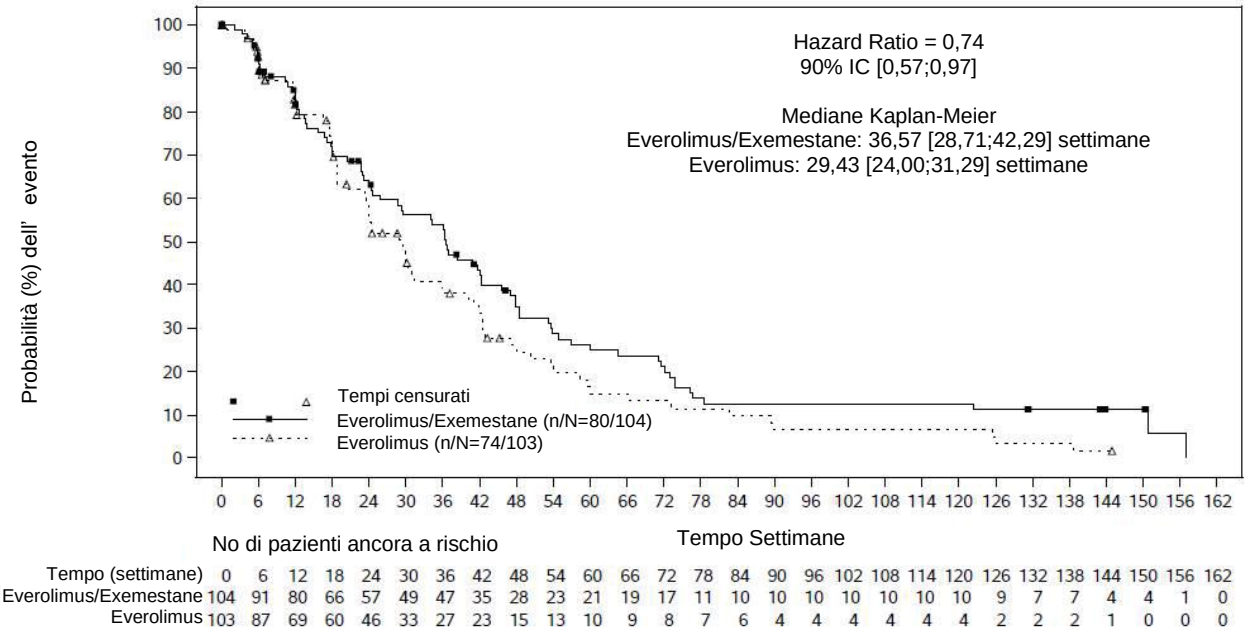
L'obiettivo principale dello studio era di stimare l'HR di PFS per everolimus + exemestane rispetto a everolimus da solo. L'obiettivo secondario principale era di stimare l'HR di PFS per everolimus + exemestane rispetto a capecitabina.

Altri obiettivi secondari includevano la valutazione dell'OS, il tasso di risposta obiettiva, il tasso di beneficio clinico, la sicurezza, il tempo di deterioramento delle prestazioni ECOG, il tempo di deterioramento della QoL e la soddisfazione del trattamento (TSQM). Non sono stati pianificati confronti statistici formali.

Un totale di 309 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 per l'associazione di everolimus (10 mg al giorno) + exemestane (25 mg al giorno) (n=104), solo everolimus (10 mg al giorno) (n = 103) o capecitabina (dose 1250 mg/m$^2$ due volte al giorno per 2 settimane, seguita da un riposo settimanale, ciclo 3 settimane) (n=102). Al momento del cut-off dei dati, la durata mediana del trattamento era di 27,5 settimane (range 2,0-165,7) nel braccio everolimus + exemestane, 20 settimane (1,3-145,0) nel braccio everolimus e 26,7 settimane (1,4-177,1) nel braccio capecitabina.

Il risultato dell'analisi PFS finale con 154 eventi PFS osservati sulla base della valutazione del ricercatore locale ha mostrato una HR stimata di 0,74 (IC 90%: 0,57, 0,97) a favore del braccio everolimus + exemestane rispetto al braccio everolimus. La PFS mediana era rispettivamente di 8,4 mesi (IC 90%: 6,6, 9,7) e 6,8 mesi (IC 90%: 5,5, 7,2).

**Figura 2 BOLERO-6 Curve di Kaplan Meier per la sopravvivenza libera da progressione (revisione radiologica dello sperimentatore)**




Per l'endpoint secondario principale PFS l'HR stimato era 1,26 (IC 90%: 0,96, 1,66) a favore della capecitabina rispetto al braccio dell'associazione everolimus + exemestane sulla base di un totale di 148 eventi PFS osservati.

I risultati dell'OS, l'endpoint secondario non erano coerenti con l'endpoint primario PFS, con una tendenza osservata a favore del braccio con solo everolimus. L'HR stimato era 1,27 (IC 90%: 0,95, 1,70) per il confronto di OS nel braccio solo everolimus rispetto a quello everolimus + exemestane. La HR stimata per il confronto di OS nel braccio dell'associazione everolimus + exemestane rispetto al braccio capecitabina era 1,33 (IC 90%: 0,99, 1,79).

*Tumori neuroendocrini di origine pancreatica (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 5 e Figura 3.

Nello studio RADIANT-3 sono stati arruolati pazienti con tumori neuroendocrini di origine pancreatica (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).

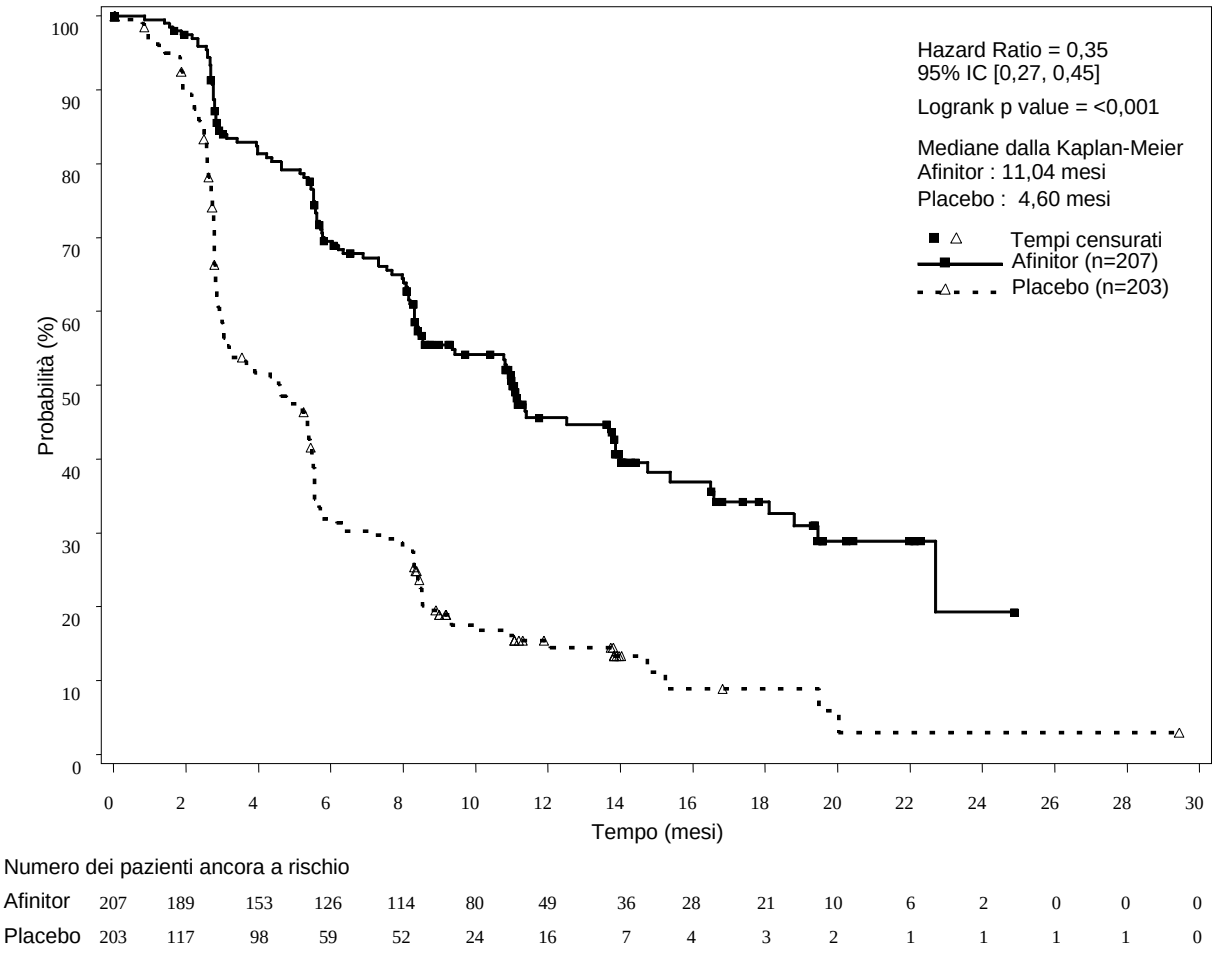
In totale, 410 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 1:1, per ricevere Afinitor 10 mg/die (n=207) o placebo (n=203). I dati demografici erano ben bilanciati (età mediana 58 anni, 55% maschi, 78,5% di razza caucasica). Il cinquantotto per cento dei pazienti in entrambi i bracci aveva ricevuto precedenti terapie sistemiche. La durata mediana del trattamento in cieco nello studio è stata di 37,8 settimane (intervallo 1,1-129,9 settimane) per i pazienti che hanno ricevuto everolimus e 16,1 settimane (intervallo 0,4-147,0 settimane) per quelli che hanno ricevuto placebo.

A seguito di progressione della malattia o dopo l'apertura del cieco dello studio, 172 dei 203 pazienti (84,7%) inizialmente randomizzati a placebo sono passati al trattamento in aperto con Afinitor. La durata mediana del trattamento in aperto è stata 47,7 settimane tra tutti i pazienti; 67,1 settimane nei 53 pazienti randomizzati a everolimus che sono passati ad everolimus in aperto e 44,1 settimane nei 172 pazienti randomizzati a placebo che sono passati ad everolimus in aperto.

**Tabella 5 RADIANT-3 - Risultati di efficacia**

| **Popolazione** | **Afinitor n=207** | **Placebo n=203** | **Hazard ratio (95% IC)** | **p value** |
|---|---|---|---|---|
| **Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (95% IC)** | | | | |
| Revisione radiologica dello sperimentatore | 11,04 (8,41 - 13,86) | 4,60 (3,06 - 5,39) | 0,35 (0,27 - 0,45) | <0,0001 |
| Revisione radiologica indipendente | 13,67 (11,17 - 18,79) | 5,68 (5,39 - 8,31) | 0,38 (0,28 - 0,51) | <0,0001 |
| **Sopravvivenza globale mediana (mesi) (95%IC)** | | | | |
| Sopravvivenza globale mediana | 44,02 (35,61, 51,75) | 37,68 (29,14, 45,77) | 0,94 (0,73, 1,20) | 0,300 |

**Figura 3 RADIANT-3 - Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (revisione radiologica dello sperimentatore)**




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 |

*Tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare*

Lo studio RADIANT-4 (studio CRAD001T2302), di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco di Afinitor più la migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC) verso placebo più BSC è stato condotto in pazienti con tumori neuroendocrini di origine gastrointestinale o polmonare, ben differenziati (Grado 1 o Grado 2) non funzionanti, non operabili o metastatici senza sintomatologia passata o attiva correlabile alla sindrome da carcinoide.

L'end point primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) valutata secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), basata su una revisione radiologica indipendente. Un'analisi di supporto della PFS era basata sulla revisione radiologica dello sperimentatore locale. Gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza complessiva (overall survival, OS), il tasso di risposta complessiva, il tasso di controllo della malattia, la sicurezza, il cambiamento nella qualità di vita (FACT-G) e il tempo al deterioramento del WHO PS (World Health Organisation performance status).

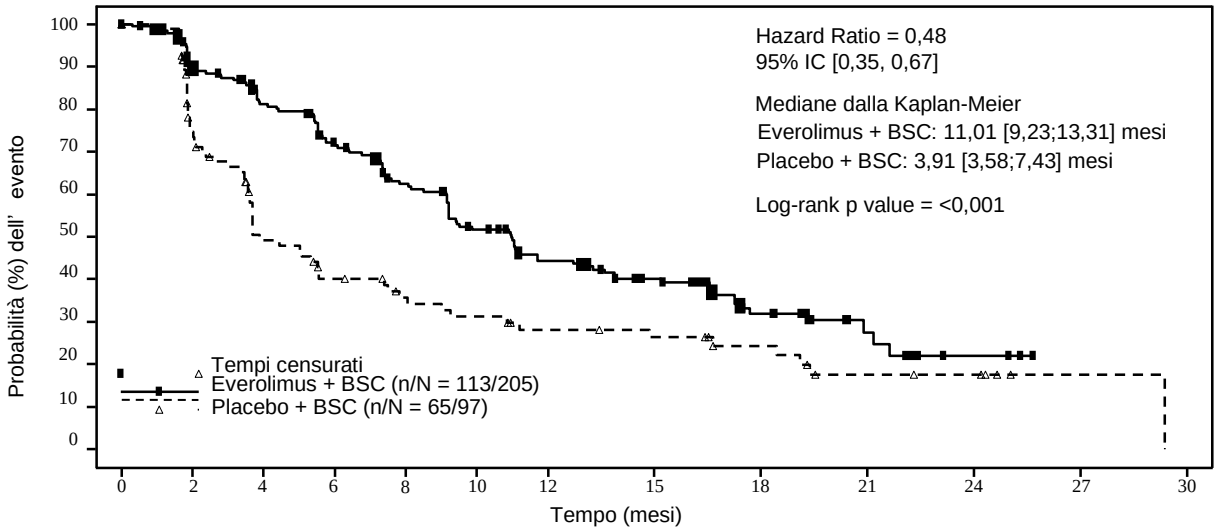
In totale, 302 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere o everolimus (10 mg al giorno) (n=205) o placebo (n=97). I dati demografici e le caratteristiche della malattia erano generalmente bilanciati (età mediana 63 anni [range 22-86], 76% caucasici, uso di un precedente analogo della somatostatina [SSA]). La durata mediana del trattamento in cieco è stata di 40,4 settimane per i pazienti che hanno ricevuto Afinitor e 19,6 settimane per quelli che hanno ricevuto placebo. Dopo l'analisi della PFS primaria, 6 pazienti dal braccio placebo sono passati al trattamento con everolimus in aperto.

I risultati di efficacia per l'endpoint primario PFS (valutazione radiologica indipendente) sono stati ottenuti dall'analisi della PFS finale (vedere Tabella 6 e Figura 4). I risultati di efficacia per la PFS (valutazione radiologica dello sperimentatore) sono stati ottenuti dalla analisi dell'OS finale (vedere Tabella 6).

**Tabella 6 RADIANT-4 – Risultati della sopravvivenza libera da progressione**

| **Popolazione** | **Afinitor n=205** | **Placebo n=97** | **Hazard ratio (95% IC)** | **p value[a]** |
|---|---|---|---|---|
| **Sopravvivenza libera da progressione mediana (mesi) (95% IC)** | | | | |
| Revisione radiologica indipendente | 11,01 (9,2, 13,3) | 3,91 (3,6, 7,4) | 0,48 (0,35, 0,67) | <0,001 |
| Revisione radiologica dello sperimentatore | 14,39 (11,24, 17,97) | 5,45 (3,71, 7,39) | 0,40 (0,29, 0,55) | <0,001 |
| [a] p value ad una coda del log-rank test stratificato | | | | |

**Figura 4 RADIANT-4 – Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (revisione radiologica indipendente)**

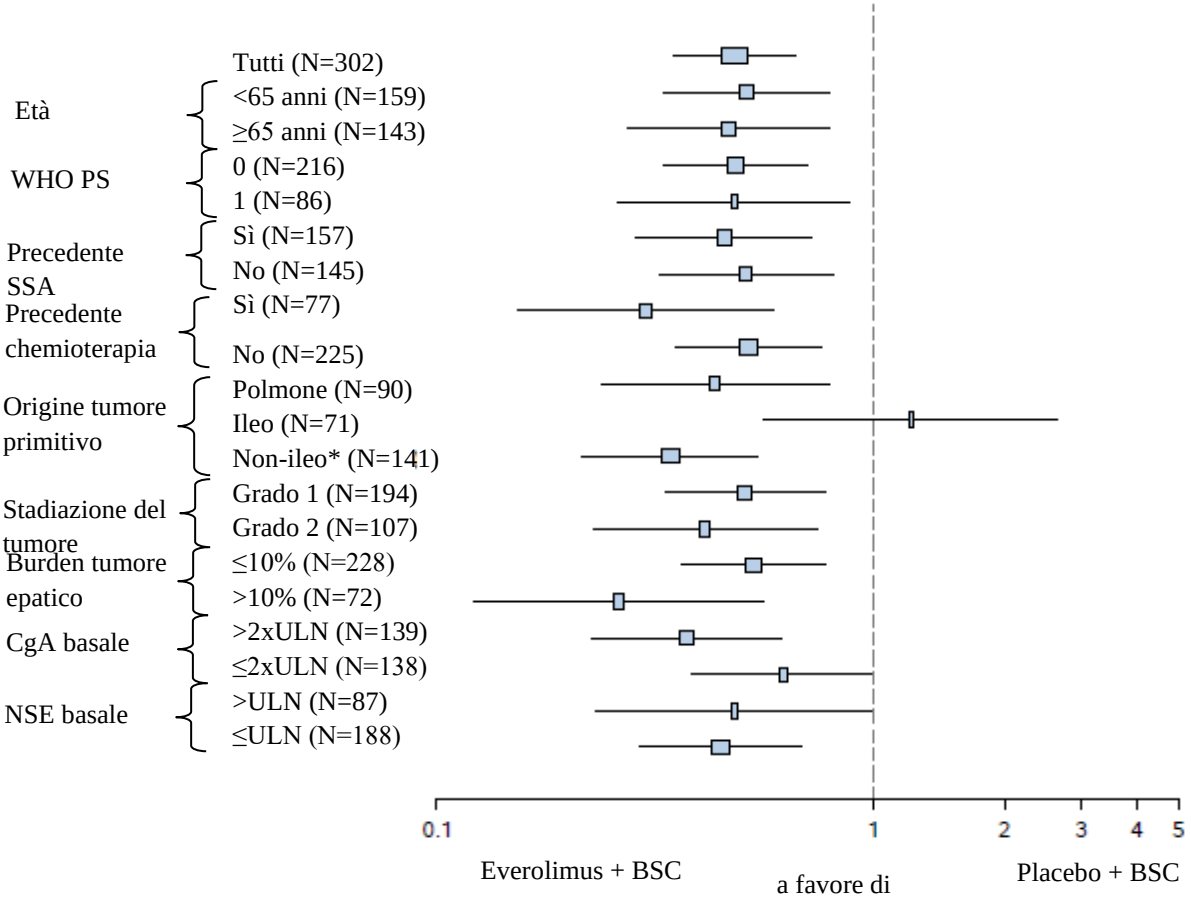



Numero di Pazienti ancora a rischio

| Tempo (mesi) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Everolimus | 205 | 168 | 145 | 124 | 101 | 81 | 65 | 52 | 26 | 10 | 3 | 0 | 0 |
| Placebo | 97 | 65 | 39 | 30 | 24 | 21 | 17 | 15 | 11 | 6 | 5 | 1 | 0 |

Nelle analisi di supporto, l'effetto positivo del trattamento è stato osservato in tutti i sottogruppi con l'eccezione del sottogruppo di pazienti con l'ileo come sede di origine del tumore primitivo (ileo: HR=1,22 [IC 95%: 0,56-2,65]; non ileo: HR=0,34 [IC 95%: 0,22-0,54]; polmone: HR=0,43 [IC 95%: 0,24-0,79]) (vedere Figura 5).

**Figura 5 RADIANT-4 – Risultati della sopravvivenza libera da progressione in sottogruppi di pazienti pre-specificati (valutazione radiologica indipendente)**




*Non-ileo: stomaco, colon, retto, appendice, cieco, duodeno, digiuno, carcinoma con origine primitiva sconosciuta e altra origine gastrointestinale
ULN: Limite normale superiore
CgA: Cromogranina A
NSE: Enolasi neurone specifica
Hazard ratio (95% IC) dal modello di Cox stratificato.

L'analisi finale della sopravvivenza globale (OS) non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra i pazienti che hanno ricevuto Afinitor o placebo durante il periodo di trattamento in cieco dello studio (HR=0,90 [IC 95%: 0,66-1,22]).

Non sono state osservate differenze nei due bracci tra il tempo al deterioramento definitivo del PS WHO (HR=1,02; [IC 95%: 0,65, 1,61]) e il tempo al deterioramento definitivo nella qualità di vita (punteggio totale FACT-G HR=0,74; [IC 95%: 0,50, 1,10]).

*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.

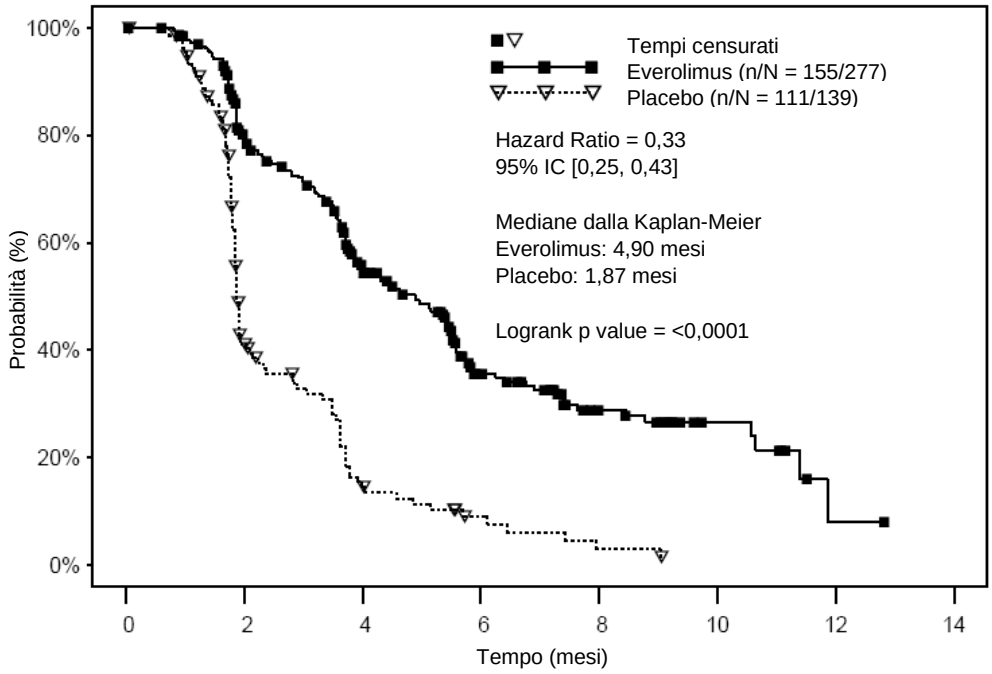
In totale, 416 pazienti sono stati randomizzati, in un rapporto 2:1, per ricevere Afinitor (n=277) o placebo (n=139). I dati demografici erano ben bilanciati (età mediana raggruppata [61 anni; intervallo 27-85], 78% maschi, 88% di razza caucasica, numero di precedenti terapie con VEGFR-TKI [1-74%, 2-26%]). 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 7 e Figura 6).

**Tabella 7 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] |
| *Criteri di rischio prognostici MSKCC (revisione centralizzata indipendente in cieco)* | | | | | |
| 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 6 RECORD-1 - Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (revisione centralizzata indipendente)**




Numero dei pazienti ancora a rischio

| Tempo (mesi) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Afinitor | 277 | 192 | 115 | 51 | 26 | 10 | 1 | 0 |
| Placebo | 139 | 47 | 15 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 |

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.

*Altri studi*

La stomatite è la reazione avversa più comunemente riportata nei pazienti trattati con Afinitor (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). In uno studio post-marketing a singolo braccio in donne in postmenopausa con carcinoma mammario in stadio avanzato (N=92), è stato somministrato un trattamento topico con desametasone 0,5 mg/5 ml di soluzione orale senza alcol come colluttorio (4 volte al giorno per le prime 8 settimane di trattamento) alle pazienti al momento dell'inizio del trattamento con Afinitor (10 mg/die) più exemestane (25 mg/die) per ridurre l'incidenza e la gravità della stomatite. L'incidenza della stomatite di grado ≥2 a 8 settimane era del 2,4% (n=2/85 pazienti valutabili) che era inferiore a quanto riportato in passato. L'incidenza della stomatite di grado 1 è stata del 18,8% (n = 16/85) e non sono stati riportati casi di stomatite di grado 3 o 4. Il profilo di sicurezza complessivo in questo studio è stato coerente con quello stabilito per everolimus in oncologia e nella sclerosi tuberosa (TSC), ad eccezione di un lieve aumento della frequenza di candidosi orale che è stata riportata nel 2,2% (n=2/92) delle pazienti.

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, i tumori neuroendocrini toracici 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 everolimus 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 everolimus 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 farmacologica complessiva.

Eliminazione

La clearance orale (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 2 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*
La sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di everolimus sono state valutate in due studi con singola dose orale di Afinitor compresse in 8 e 34 soggetti con funzione epatica compromessa rispetto a soggetti con una funzione epatica normale.

Nel primo studio, l'AUC media di everolimus in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) è stata doppia rispetto a quella trovata in 8 soggetti con funzione epatica normale.

Nel secondo studio condotto su 34 soggetti con compromissione epatica di vario grado, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale, si è verificato un aumento nell'esposizione di 1,6-volte, 3,3-volte e 3,6-volte ($AUC_{0-inf}$) rispettivamente per i soggetti con lieve (Child-Pugh A), moderata (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C) compromissione epatica.

Simulazioni di farmacocinetica per dosi multiple supportano le raccomandazioni sulla dose nei soggetti con compromissione epatica, in base al loro stato Child-Pugh.

Sulla base dei risultati dei due studi, è raccomandato un aggiustamento della dose per pazienti con compromissione epatica (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 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.

In studi sulla riproduttività condotti sugli animali, non vi è stata una variazione della fertilità femminile. Comunque, dosi orali di everolimus ≥0,1 mg/kg in ratti femmine (approssimativamente 4% dell'$AUC_{0\text{-}24h}$ in pazienti in trattamento con la dose giornaliera di 10 mg) avevano determinato un aumento nella perdita di embrioni pre-impiantati.

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 mutagena. 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
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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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.

Afinitor 2,5 mg compresse

Confezioni contenenti 30 o 90 compresse.

Afinitor 5 mg compresse

Confezioni contenenti 10, 30 o 90 compresse

Afinitor 10 mg compresse

Confezioni contenenti 10, 30 o 90 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

Afinitor 2,5 mg compresse

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

Afinitor 5 mg compresse

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

Afinitor 10 mg compresse

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

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 agosto 2009
Data del rinnovo più recente: 02 Aprile 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

# ALLEGATO II

**A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**CARTONE**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Afinitor 2,5 mg compresse
everolimus

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

Ogni compressa contiene 2,5 mg di everolimus.

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse
90 compresse

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

| | |
|---|---|
| EU/1/09/538/009 | 30 compresse |
| EU/1/09/538/010 | 90 compresse |

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Afinitor 2,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Afinitor 2,5 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 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
90 compresse

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

| | |
|---|---|
| EU/1/09/538/007 | 10 compresse |
| EU/1/09/538/001 | 30 compresse |
| EU/1/09/538/003 | 90 compresse |

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Afinitor 5 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**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
90 compresse

## 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

## 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

## 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

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

| | |
|---|---|
| EU/1/09/538/008 | 10 compresse |
| EU/1/09/538/004 | 30 compresse |
| EU/1/09/538/006 | 90 compresse |

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Afinitor 10 mg

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**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 il paziente**

**Afinitor 2,5 mg compresse**
**Afinitor 5 mg compresse**
**Afinitor 10 mg compresse**
everolimus

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**
- 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 soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**


1. Cos'è Afinitor e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Afinitor
3. Come prendere Afinitor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Afinitor
6. Contenuto della confezione e altre informazioni


## 1. Cos'è Afinitor e a 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 pazienti adulti con:
- 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 dallo stomaco, intestino, polmone o pancreas. Si usa se i tumori sono inoperabili e non sovraproducono ormoni specifici o altre sostanze naturali correlate.
- 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. Cosa deve sapere 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** a everolimus, a sostanze simili come sirolimus o temsirolimus, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se pensa di essere allergico, chieda consiglio al medico.

**Avvertenze e precauzioni**
**Si rivolga al 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').
- se ha ricevuto o sta per ricevere una radioterapia.

Afinitor può anche:
- indebolire il sistema immunitario. Pertanto, può essere esposto al rischio di contrarre una infezione durante il trattamento con Afinitor. Se ha febbre o altri segni di un'infezione, consulti il medico. Alcune infezioni possono essere gravi e possono avere conseguenze fatali.
- compromettere la funzione renale. Pertanto, il medico controllerà la sua funzionalità renale durante il trattamento con Afinitor.
- causare respiro corto, tosse e febbre.
- causare ulcere alla bocca e lo sviluppo di piaghe. Il medico potrebbe aver bisogno di interrompere o sospendere il trattamento con Afinitor. Potrebbe essere necessario il trattamento con un collutorio, gel o altri prodotti. Alcuni collutori e gel possono peggiorare le ulcere, quindi non provi nulla senza prima consultare il medico. Il medico potrebbe riprendere il trattamento con Afinitor alla stessa dose o ad una dose più bassa.
- causare complicazioni da radioterapia. Reazioni gravi alle radiazioni (come respiro corto, nausea, diarrea, eruzioni cutanee e irritazione della bocca, delle gengive e della gola), inclusi casi fatali, sono state osservate in alcuni pazienti che stavano assumendo everolimus contemporaneamente alla radioterapia o che stavano assumendo everolimus poco dopo la radioterapia. Inoltre, in pazienti sottoposti a radioteapia in passato è stata riportata la cosiddetta sindrome da recall da radiazioni (comprendente arrossamento della pelle o infiammazione polmonare in corrispondenza del sito della precedente radioterapia).
  Informi il medico se sta pianificando di ricevere radioterapia nel prossimo futuro o ha ricevuto radioterapia in passato.

**Informi il medico** se manifesta questi sintomi.

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.

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

**Altri medicinali e Afinitor**
Afinitor può influenzare l'azione di alcuni medicinali. Se sta assumendo altri medicinali nello stesso periodo in cui sta assumendo Afinitor, il medico potrebbe aver bisogno di modificare la dose di Afinitor o degli altri medicinali.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

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 e altri medicinali usati per il trattamento dell'infezione HIV/AIDS.
- verapamil o diltiazem usati per il trattamento di patologie cardiache o della pressione alta.
- dronedarone, usato per aiutare a regolare il battito del cuore.
- ciclosporina, un medicinale usato per bloccare il rigetto degli organi trapiantati da parte dell'organismo.
- imatinib, usato per bloccare la crescita di cellule anormali.
- inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (come il ramipril) usati per trattare la pressione sanguigna elevata o per altri problemi cardiovascolari.
- nefazodone, usato nel trattamento della depressione.
- cannabidiolo (gli usi includono, anche, il trattamento delle crisi convulsive).

Le seguenti sostanze possono ridurre l'efficacia di Afinitor:
- rifampicina, usata per il trattamento della tubercolosi (TBC).
- efavirenz o nevirapina, usati per il trattamento dell'infezione HIV/AIDS.
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico utilizzato per il trattamento della depressione e di altre condizioni.
- desametasone, un corticosteroide usato per il trattamento di un'ampia gamma di condizioni tra cui problemi infiammatori o immunitari.
- 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 prescriverle medicinali diversi, o può modificarle la dose di Afinitor.

**Afinitor con cibi e bevande**
Eviti il pompelmo e il succo di pompelmo mentre è in trattamento con Afinitor. Questo può aumentare la quantità di Afinitor presente nel sangue, probabilmente a livelli dannosi.

**Gravidanza, allattamento e fertilità**

Gravidanza
Afinitor può recare danno al feto e non è raccomandato durante la gravidanza. Informi il medico se è in corso una gravidanza o sospetta una gravidanza. Il medico discuterà con lei se deve assumere questo medicinale durante la gravidanza.

Le donne in cui potrebbe verificarsi una gravidanza, devono usare una contraccezione di elevata efficacia durante il trattamento e fino a 8 settimane dopo la fine del trattamento. Se, malgrado queste misure, sospetta una gravidanza, chieda consiglio al medico **prima** di assumere ancora Afinitor.

Allattamento
Afinitor può recare danno al lattante. Non deve allattare al seno durante il trattamento e per 2 settimane dopo l'ultima dose di Afinitor. Informi il medico se sta allattando.

Fertilità femminile
In alcune pazienti in trattamento con Afinitor sono state osservate interruzioni del ciclo mestruale (amenorrea).

Afinitor può avere impatto sulla fertilità femminile. Informi il medico se vuole avere dei figli.

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), faccia particolare attenzione quando guida veicoli o utilizza macchinari.

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

## 3. Come prendere Afinitor

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

La dose raccomandata 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 prescriverle una dose più bassa di Afinitor (2,5, 5, o 7,5 mg/die).

Se si manifestano certi eventi indesiderati mentre sta assumendo Afinitor (vedere paragrafo 4), il medico può ridurle 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.

Deglutisca 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 questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## 4. Possibili effetti indesiderati

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

INTERROMPA il trattamento con Afinitor e si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno dei seguenti segni di reazione allergica:
- difficoltà a respirare o a ingoiare
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola
- forte prurito della pelle, con eruzioni cutanea rossa o rigonfiamenti cutanei

**Gli effetti indesiderati gravi di Afinitor comprendono:**

**Molto comune** *(possono interessare più di 1 utilizzatore su 10)*
- Aumento della temperatura, brividi (segni di infezione)
- Febbre, tosse, difficoltà a respirare, respiro sibilante (segni di infiammazione polmonare, nota anche come polmonite)

**Comune** *(possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10)*
- Sete eccessiva, alta produzione di urina, aumento dell'appetito con perdita di peso, stanchezza (segni di diabete)
- Sanguinamento (emorragia), ad esempio nella parete intestinale
- Grave diminuzione della produzione di urina (segni di insufficienza renale)

**Non comune** *(possono interessare fino a 1 utilizzatore su 100)*

- Febbre, eruzione cutanea, dolore e infiammazione alle articolazioni, cosi come stanchezza, perdita di appetito, nausea, ittero (colorazione gialla della pelle), dolore nella parte superiore destra dell'addome, feci di colore chiaro, urine di colore scuro (possono essere segni di riattivazione di epatite B)
- Affanno, difficoltà respiratorie quando coricati, gonfiore dei piedi e delle gambe (segni di insufficienza cardiaca)
- Gonfiore e/o dolore in una delle gambe, di solito al polpaccio, arrossamento o calore della pelle nella zona interessata (segni di ostruzione di un vaso sanguigno (vena) nelle gambe causata dalla coagulazione del sangue)
- Improvvisa comparsa di respiro corto, dolore al torace o emissione di sangue con la tosse (potenziali segni di embolia polmonare, una condizione che si verifica quando una o più arterie dei polmoni si ostruisce)
- Grave diminuzione della produzione di urina, gonfione delle gambe, sensazione di confusione, dolore alla schiena (segni di improvvisa insufficienza renale)
- Eruzione cutanea, prurito, orticaria, difficoltà respiratoria o a deglutire, capogiri (segni di gravi reazioni allergiche, detti anche di ipersensibilità)

**Raro** *(possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000)*

- Mancanza di respiro o respiro accelerato (segni della sindrome da distress respiratorio acuto)

**Se si verifica uno di questi effetti indesiderati, informi immediatamente il medico, in quanto questo potrebbe mettere in pericolo la sua vita.**

**Altri possibili effetti indesiderati di Afinitor comprendono:**

**Molto comuni** *(possono interessare più di 1 utilizzatore su 10)*

- Alti livelli di zuccheri nel sangue (iperglicemia)
- Perdita di appetito
- Alterazione del senso del gusto (disgeusia)
- Mal di testa
- Sanguinamento dal naso (epistassi)
- Tosse
- Ulcere della bocca
- Disturbi allo stomaco inclusa sensazione di malessere (nausea) o diarrea
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Stanchezza o debolezza
- Stanchezza, mancanza di respiro, capogiri, pallore cutaneo, segni di basso livello di globuli rossi (anemia)
- Gonfiore delle braccia, mani, piedi, caviglie o di altre parti del corpo (segni di edema)
- Perdita di peso
- Alti livelli di lipidi (grassi) nel sangue (ipercolesterolemia)

**Comuni** *(possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10)*

- Sanguinamento spontaneo o lividi (segni di un basso livello di piastrine, nota anche come trombocitopenia)
- Mancanza di respiro (dispnea)
- Sete, bassa produzione di urine, urine scure, pelle secca e arrossata, irritabilità (segni di disidratazione)
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Mal di testa, capogiri (segni di alta peressione del sangue, nota anche come ipertensione)
- Gonfiore di parte o di tutto il braccio (incluse le dita delle mani) o della gamba (incluse le dita dei piedi), sensazione di pesantezza, movimento limitato, disagio (possibili sintomi di linfedema)
- Febbre, mal di gola, ulcere della bocca causate da infezioni (segni di un basso livello globuli bianchi, leucopenia, linfopenia e/o neutropenia)
- Febbre
- Infiammazione del rivestimento interno della bocca, dello stomaco e dell'intestino
- Bocca secca
- Bruciore di stomaco (dispepsia)
- Malessere (vomito)
- Difficolta a deglutire (disfagia)
- Dolore addominale
- Acne
- Eruzione cutanea e dolore sui palmi delle mani o sulle piante dei piedi (sindrome mano-piede)
- Arrossamento della pelle (eritema)
- Dolore alle articolazioni
- Dolore del cavo orale
- Disturbi delle mestruazioni come cicli irregolari
- Alti livelli di lipidi (grassi) nel sangue (iperlipidemia, aumento dei trigliceridi)
- Basso livello di potassio nel sangue (ipopotassiemia)
- Basso livello di fosfati nel sangue (ipofosfatemia)
- Basso livello di calcio nel sangue (ipocalcemia)
- Secchezza, esfoliazione e lesioni della pelle
- Problemi delle unghie, rotture delle unghie
- Lieve perdita di capelli
- Risultati alterati nei test ematici per la funzionalità del fegato (aumento di alanina e aspartato aminotransferasi)
- Risultati alterati nei test ematici per la funzionalità renale (aumento della creatinina)
- Edema delle palpebre
- Proteine nelle urine

**Non comune** (*possono interessare fino a 1 utilizzatore su 100)*

- Debolezza, sanguinamento spontaneo o lividi e frequenti infezioni con segni come febbre, brividi, mal di gola o ulcere della bocca (segni di un basso livello di cellule nel sangue, nota anche come pancitopenia)
- Perdita del senso del gusto (ageusia)
- Fuoriuscita di sangue con la tosse (emottisi)
- Disturbi delle mestruazioni come assenza di cicli (amenorrea)
- Necessità di urinare più spesso durante il giorno
- Dolore al petto
- Problemi nella guarigione delle ferite
- Vampate
- Secrezione dagli occhi con prurito e arrossamento, occhi rossi (congiuntivite)

**Raro** *(possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1000*)
- Stanchezza, mancanza di respiro, capogiri, pallore (segni di un basso livello di globuli rossi nel sangue, forse dovuto a un tipo di anemia chiamata aplasia eritroide pura)
- Gonfiore del viso, intorno agli occhi, la bocca e all'interno della bocca e/o della gola, così come della lingua e difficoltà a respirare o a deglutire (noto anche come angioedema), possono essere segni di una reazione allergica

**Non nota** *(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*
- Reazione nel sito di precedente radioterapia, ad es. arrossamento della pelle o infiammazione polmonare (la cosiddetta sindrome da recall da radiazioni)
- Aumento degli effetti indesiderati del trattamento con radiazioni

**Se questi effetti indesiderati peggiorano informi il medico e/o il farmacista. la maggior parte degli effetti indesiderati è di intensità lieve o moderata e in genere scompare se il trattamento viene interrotto per pochi giorni.**

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Afinitor

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
- Aprire il blister solo al momento di prendere le compresse.
- Non usi questo medicinale se la confezione è danneggiata o risulta manomessa.

Non getti alcun medicinale 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. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Afinitor**
- Il principio attivo è everolimus.
  - Ogni compressa di Afinitor da 2,5 mg contiene 2,5 mg everolimus.
  - Ogni compressa di Afinitor da 5 mg contiene 5 mg everolimus.
  - Ogni compressa di Afinitor da 10 mg contiene 10 mg everolimus.
- Gli altri componenti sono butilidrossitoluene, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, crospovidone tipo A e lattosio anidro.

**Descrizione dell'aspetto di Afinitor e contenuto della confezione**
Afinitor 2,5 mg compresse sono compresse bianco-giallastre, di forma allungata. Esse hanno impresso "LCL" su un lato e "NVR" sull'altro.
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 2,5 mg è disponibile in confezioni blister contenenti 30 o 90 compresse.
Afinitor 5 mg e Afinitor 10 mg sono disponibili in confezioni blister contenenti 10, 30 o 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
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

**Produttore**
Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberga
Germania

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

**België/Belgique/Belgien**
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

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

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

**Deutschland**
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

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

**Lietuva**
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

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

**Malta**
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

**Hrvatska**
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

**Latvija**
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

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

**Sverige**
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu