

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Afinitor 2,5 mg tabletter  
Afinitor 5 mg tabletter  
Afinitor 10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Afinitor 2,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg everolimus.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 74 mg lactose.

### Afinitor 5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg everolimus.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 149 mg lactose.

### Afinitor 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg everolimus.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 297 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

### Afinitor 2,5 mg tabletter

Hvide til svagt gullige aflange tabletter, ca. 10,1 mm lange og 4,1 mm bredde med facetslebet kant og uden delekærv, præget med "LCL" på den ene side og "NVR" på den anden side.

### Afinitor 5 mg tabletter

Hvide til svagt gullige aflange tabletter, ca. 12,1 mm lange og 4,9 mm bredde med facetslebet kant og uden delekærv, præget med "5" på den ene side og "NVR" på den anden side.

### Afinitor 10 mg tabletter

Hvide til svagt gullige aflange tabletter, ca. 15,1 mm lange og 6,0 mm bredde med facetslebet kant og uden delekærv, præget med "UHE" på den ene side og "NVR" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Fremskreden hormonreceptorpositiv brystcancer

Afinitor er indiceret til behandling af fremskreden hormonreceptorpositiv, HER2/neu-negativ brystcancer i kombination med exemestan hos postmenopausale kvinder uden symptomatisk, visceral sygdom efter recidiv eller progression efter en non-steroid aromatasehæmmer.

#### Neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas

Afinitor er indiceret til behandling af inoperable eller metastaserende højt eller moderat differentierede neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas hos voksne med progressiv sygdom.

#### Neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne

Afinitor er indiceret til behandling af inoperable eller metastaserende, veldifferentierede (grad 1 eller 2), ikke-funktionelle neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne hos voksne med progressiv sygdom (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Renalcellekarcinom

Afinitor er indiceret til behandling af patienter med progressiv renalcellekarcinom, hvis sygdom er progredieret under eller efter behandling med vaskulær endotel vækstfaktor (VEGF) målrettet terapi.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling med Afinitor bør initieres og superviseres af læger med erfaring inden for kræftbehandling.

#### Dosering

Afinitor er tilgængelig i 2,5 mg, 5 mg og 10 mg tabletter til forskellige doseringsmuligheder.

Den anbefalede dosis er 10 mg everolimus en gang dagligt. Behandlingen skal fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Hvis en dosis glemmes, må patienten ikke tage en ekstra dosis, men skal tage den næste ordinerede dosis som sædvanligt.

#### Dosisjustering som følge af bivirkninger

Ved svære og/eller uacceptable bivirkninger kan dosisreduktion og/eller midlertidig afbrydelse af behandlingen være påkrævet. Dosisjustering er normalt ikke påkrævet ved bivirkninger af Grad 1. Hvis dosisreduktion er nødvendig, er den anbefalede dosis 5 mg daglig, og den må ikke være lavere end 5 mg daglig.

Tabel 1 opsummerer anbefalingerne for dosisjustering ved specifikke bivirkninger (se også pkt. 4.4)

**Tabel 1    Anbefalinger for dosisjustering af Afinitor**

<b>Bivirkning</b>	<b>Sværhedsgrad<sup>1</sup></b>	<b>Dosisjustering af Afinitor</b>
Non-infektiøs pneumonitis	Grad 2	Overvej pause i behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig. Seponer behandlingen, hvis der ikke registreres en bedring inden for 4 uger.
	Grad 3	Afbryd behandlingen, indtil symptomerne forbedres til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med 5 mg daglig. Hvis der igen opstår toksisitet af Grad 3, skal seponering overvejes.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Stomatitis	Grad 2	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen ved samme dosis. Hvis stomatitis recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤ 1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Anden non-hæmatologisk toksicitet (eksklusive metaboliske bivirkninger)	Grad 2	Hvis toksiciteten tolereres, er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis toksiciteten ikke tolereres, pauseres behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen ved samme dosis. Hvis toksicitet recidiverer ved Grad 2, afbrydes behandlingen indtil bedring til Grad ≤1. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1. Overvej at genoptage behandlingen med 5 mg daglig. Hvis toksisitet recidiverer ved Grad 3, kan seponering overvejes.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Metaboliske bivirkninger (f.eks. hyperglykæmi, dyslipidæmi)	Grad 2	Dosisjustering ikke nødvendig.
	Grad 3	Midlertidig behandlingspause. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
Trombocytopeni	Grad 2 (<75, ≥50x10 <sup>9</sup> /l)	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1 (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Genoptag behandlingen ved samme dosis.
	Grad 3 & 4 (<50x10 <sup>9</sup> /l)	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad ≤1 (≥75x10 <sup>9</sup> /l). Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.

Neutropeni	Grad 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Dosisjustering ikke nødvendig.
	Grad 3 ( $< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen ved samme dosis.
	Grad 4 ( $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.
Febril neutropeni	Grad 3	Midlertidig behandlingspause indtil bedring til Grad $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) og ingen feber. Genoptag behandlingen med 5 mg daglig.
	Grad 4	Seponer behandlingen.
<sup>1</sup> Grad-inddelingen er baseret på <i>National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0</i>		

### Specielle patientgrupper

#### Ældre patienter ( $\geq 65$ år)

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering (se pkt. 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

- Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A): Den anbefalede startdosis er 7,5 mg daglig.
- Moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B): Den anbefalede startdosis er 5 mg daglig.
- Stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh C): Afinitor er kun anbefalet hvis de ønskede fordele opvejer risiciene. I denne situation må den daglige dose på 2,5 mg ikke overskrides.

Dosisjustering bør foretages, hvis patientens leverfunktion (Child-Pugh) ændres under behandlingen (se også pkt. 4.4 og 5.2).

#### Pædiatrisk population

Afinitors sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Afinitor skal administreres oralt en gang daglig på samme tidspunkt hver dag, konsekvent enten med eller uden mad (se pkt. 5.2). Afinitor tabletter skal synkes hele med et glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre rapamycin-derivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Non-infektøs pneumonitis

Non-infektøs pneumonitis er en klasseeffekt af rapamycinderivater inklusive everolimus. Non-infektøs pneumonitis (herunder interstitiel lungesygdom) har været rapporteret hyppigt hos patienter, der tog Afinitor (se pkt. 4.8). Nogle tilfælde var alvorlige, og der har i sjældne tilfælde været letal udgang. Diagnosen non-infektøs pneumonitis skal overvejes hos patienter med uspecifikke respiratoriske tegn og symptomer såsom hypoksi, pleurækssudat, hoste eller dyspnø, og hos hvem infektøse, neoplastiske eller andre ikke-medicinske årsager er blevet udelukket ved hjælp af passende undersøgelser. Opportunistiske infektioner som *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pneumoni (PJP/PCP) bør udelukkes i differentialdiagnosticeringen af non-infektøs pneumonitis (se ”Infektioner” nedenfor). Patienter skal rådes til straks at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer.

Patienter, der udvikler radiologiske forandringer, der tyder på non-infektøs pneumonitis, og som har få eller ingen symptomer, kan fortsætte behandlingen med Afinitor uden dosisjustering. Hvis symptomerne er moderate (Grad 2) eller alvorlige (Grad 3), kan kortikosteroid være indiceret, indtil de kliniske symptomer forsvinder.

Hos patienter, hvor behandling med kortikosteroider af non-infektøs lungebetændelse er nødvendig, kan profylaktisk behandling mod PJP/PCP overvejes.

##### Infektioner

Everolimus har immunsuppressive egenskaber og kan prædisponere patienter for infektioner forårsaget af bakterier, svampe, vira eller protozoer, inklusive infektioner med opportunistiske patogener (se pkt. 4.8). Lokaliserede og systemiske infektioner, herunder pneumoni, andre bakterielle infektioner, invasive svampeinfektioner, såsom aspergillose, candidiasis eller PJP/PCP og virale infektioner inklusive reaktivering af hepatitis B virus, er beskrevet hos patienter, der tager Afinitor. Nogle af disse infektioner har været alvorlige (har fx ført til sepsis, respirations- eller leversvigt), og i nogle tilfælde letale.

Læger og patienter skal være opmærksomme på den øgede infektionsrisiko med Afinitor. Præ-eksisterende infektioner skal behandles hensigtsmæssigt og være fuldstændigt elimineret, inden behandling med Afinitor påbegyndes. Mens Afinitor tages, skal man være på vagt over for symptomer og tegn på infektion: hvis der stilles en infektionsdiagnose, skal der omgående iværksættes hensigtsmæssig behandling, og afbrydelse eller ophør med Afinitor-behandlingen skal overvejes.

Hvis diagnosen invasiv systemisk svampeinfektion stilles, skal Afinitor-behandlingen omgående og permanent seponeres, og patienten skal behandles med et passende antimykotisk lægemiddel.

Der er rapporteret tilfælde af PJP/PCP med letal udgang hos patienter, der fik behandling med everolimus. PJP/PCP kan være associeret til samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunosuppressive lægemidler. Profylaktisk behandling af PJP/PCP bør overvejes, når det er nødvendigt med samtidig behandling med kortikosteroider eller andre immunosuppressive lægemidler.

##### Overfølsomhedsreaktioner

Der er observeret overfølsomhedsreaktioner ved everolimus, der bl.a. viser sig ved anafylaktisk dyspnø, rødmen, brystsmerte eller angioødem (fx hævede luftveje eller tunge, med eller uden nedsat respiratorisk funktion) (se pkt. 4.3).

##### Samtidig brug af angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE-hæmmer (fx ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (fx hævelse af luftvejene eller tungen med eller uden respiratorisk svækkelse) (se pkt. 4.5).

## Stomatitis

Stomatitis, herunder mundsår og oral mucositis, er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med Afinitor (se pkt. 4.8). Stomatitis forekommer oftest inden for de første 8 ugers behandling. Et enkeltarms-studie med postmenopausale brystkræftpatienter, der blev behandlet med Afinitor plus exemestan, tyder på, at en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid, administreret som mundskyllevæske i de første 8 ugers behandling, kan nedsætte forekomsten og alvorligheden af stomatitis (se pkt. 5.1). Håndtering af stomatitis kan derfor inkludere profylaktisk og/eller terapeutisk brug af topikale behandlinger, som fx en alkoholfri oral opløsning med kortikosteroid som mundskyllevæske. Mundskyllevæsker, der indeholder alkohol, hydrogenperoxid, iod eller timianekstrakt skal dog undgås, da de kan forværre tilstanden. Det anbefales at behandle og monitorere for svampeinfektion særligt hos patienter, der behandles med steroidbaserede lægemidler. Antimykotiske lægemidler må ikke anvendes, medmindre der er konstateret en svampeinfektion (se pkt. 4.5).

## Nyresvigt

Der er observeret tilfælde af nyresvigt (inklusive akut nyresvigt), nogle med letalt udfald, hos patienter behandlet med Afinitor (se pkt. 4.8). Nyrefunktion skal monitoreres, specielt hos patienter med risikofaktorer, der kan svække nyrefunktionen yderligere.

## Laboratorietest og monitorering

### Nyrefunktion

Forhøjet serumkreatinin, som regel let forhøjet, og proteinuri er rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere nyrefunktionen, herunder måling af blodureanitrogen (BUN), urinprotein eller serumkreatinin, inden opstart af behandling med Afinitor og med jævne mellemrum herefter.

### Blodglucose

Hyperglykæmi er rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at monitorere faste-serum-glucose før opstart af behandling med Afinitor og periodisk derefter. Hyppigere monitorering anbefales, når Afinitor anvendes sammen med andre lægemidler, som kan inducere hyperglykæmi. Når det er muligt, skal optimal glykæmisk kontrol være opnået, før en patient sættes i behandling med Afinitor.

### Blodlipider

Dyslipidæmi (inklusive hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi) er rapporteret. Monitorering af kolesterol og triglycerider i blodet før opstart af behandling med Afinitor og periodisk herefter samt passende medicinsk behandling anbefales.

### Hæmatologiske parametre

Fald i hæmoglobin, lymfocytter, neutrofiler og trombocytter er rapporteret (se pkt. 4.8). Det anbefales at foretage en komplet blodtælling før opstart af behandling med Afinitor og med jævne mellemrum herefter.

## Funktionelle karcinoide tumorer

I et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie med patienter med funktionelle karcinoide tumorer blev Afinitor plus depotformulering af octreotid sammenlignet med placebo plus depotformulering af octreotid. Studiet nåede ikke sit primære effektendepunkt (progressionsfri overlevelse [PFS]), og interimanalysen af den totale overlevelse (*overall survival* – OS) favoriserede numerisk armen med placebo plus depot-octreotid. Som følge heraf er sikkerheden og virkningen af Afinitor hos patienter med funktionelle karcinoide tumorer ikke klarlagt.

## Prognostiske faktorer ved neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne

Hos patienter med ikke-funktionelle neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne og med gode prognostiske *baseline*-faktorer, fx primærtumor udgået fra ileum og normale kromogranin A-værdier eller uden knoglepåvirkning, bør der foretages en individuel *benefit/risk*-vurdering før opstart af behandling med Afinitor. Der blev rapporteret begrænset evidens for en PFS-fordel hos en undergruppe af patienter med primærtumor udgået fra ileum (se pkt. 5.1).

## Interaktioner

Samtidig administration med hæmmere og induktorer af CYP3A4 og/eller *Multidrug efflux pump* P-glykoprotein (PgP) bør undgås. Hvis samtidig administration af en moderat CYP3A4- og/eller PgP-hæmmer eller induktor ikke kan undgås, bør patientens kliniske tilstand overvåges tæt. Det kan overvejes at foretage dosisjusteringer af Afinitor baseret på forventet AUC (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med potente CYP3A4/PgP-hæmmere resulterer i dramatisk øgede plasmakoncentrationer af everolimus (se pkt. 4.5). Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelige data til at tillade dosisbefalinger i denne situation. Derfor frarådes samtidig behandling med Afinitor og potente hæmmere.

Der skal udvises forsigtighed, når Afinitor tages i kombination med oralt administrerede CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue på grund af risiko for lægemiddelinteraktioner. Hvis Afinitor tages med orale CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue (fx pimozid, terfenadin, astemizol, cisaprid, quinidin eller sekalealkaloider), skal patienten monitoreres for de bivirkninger, der er beskrevet i produktinformationen for det orale CYP3A4-substrat (se pkt. 4.5).

## Nedsat leverfunktion

Eksposering af everolimus var øget i patienter med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og stærkt (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Afinitor er kun anbefalet til behandling af patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), hvis de potentielle fordele opvejer risiciene (se pkt. 4.2 og 5.2).

På det nuværende tidspunkt er der ingen tilgængelige data vedrørende klinisk sikkerhed og effekt, som understøtter anbefaling af dosisjustering ved bivirkninger hos patienter med nedsat leverfunktion.

## Vaccinationer

Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.5).

## Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## Sårhelingskomplikationer

Nedsat sårheling er en klasseeffekt af rapamycinderivater, inklusiv everolimus. Der skal derfor udvises forsigtighed med brugen af Afinitor i den perioperative periode.



## Komplikationer ved strålebehandling

Der er blevet rapporteret alvorlige og svære reaktioner på strålebehandling (inklusive oesophagitis, pneumonitis og skader på huden pga. strålebehandling), herunder letale tilfælde, når everolimus blev anvendt under eller kort efter strålebehandling. Der bør derfor udvises forsigtighed med hensyn til forstærket stråletoksicitet hos patienter, der tager everolimus tidsmæssigt tæt på strålebehandling.

Der er desuden rapporteret *radiation recall syndrome (RRS)* hos patienter i behandling med everolimus, som tidligere havde modtaget strålebehandling. I tilfælde af RRS, bør det overvejes om behandling med everolimus skal afbrydes eller seponeres.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og er desuden substrat for og moderat hæmmer af PgP. Derfor kan absorption og efterfølgende udskillelse af everolimus påvirkes af lægemidler, der påvirker CYP3A4 og/eller PgP. *In vitro* er everolimus en kompetitiv hæmmer af CYP3A4 og både en kompetitiv og non-kompetitiv hæmmer af CYP2D6.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte hæmmere og induktorer af CYP3A4 og PgP er anført i tabel 2 nedenfor.

#### CYP3A4- og PgP-hæmmers øgning af everolimus-koncentrationer

Stoffer, der hæmmer CYP3A4 eller PgP, kan øge blodkoncentrationer af everolimus ved at nedsætte metabolismen eller effluksen af everolimus fra tarmcellerne.

#### CYP3A4- og PgP-induktors nedsættelse af everolimus-koncentrationer

Stoffer, der inducerer CYP3A4 eller PgP, kan nedsætte blodkoncentrationer af everolimus ved at øge metabolismen eller effluks af everolimus ud af tarmcellerne.

**Tabel 2 Andre aktive stoffers effekt på everolimus**

<b>Aktivt stof per interaktion</b>	<b>Interaktion – Ændring i Everolimus AUC/C<sub>max</sub> Geometrisk gennemsnitsratio (observeret interval)</b>	<b>Anbefalinger vedrørende administration samtidig med andre lægemidler</b>
<b>Potente CYP3A4/PgP-hæmmere</b>		
<b>Ketoconazol</b>	AUC ↑15,3 gange (interval 11,2-22,5) C <sub>max</sub> ↑4,1 gange (interval 2,6-7,0)	Samtidig behandling med Afinitor og potente hæmmere frarådes.
<b>Itraconazol, posaconazol, voriconazol</b>	Ikke undersøgt. Der forventes en stor stigning i koncentrationen af everolimus.	
<b>Telithromycin, clarithromycin</b>		
<b>Nefazodon</b>		
<b>Ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir</b>		

<b>Moderate CYP3A4/PgP-hæmmere</b>		
<b>Erythromycin</b>	AUC ↑4,4 gange (interval 2,0-12,6) C <sub>max</sub> ↑2,0 gange (interval 0,9-3,5)	Der bør udvises forsigtighed, når samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere eller PgP-hæmmere ikke kan undgås. Hvis patienter har brug for samtidig administration af en moderat hæmmer af CYP3A4 eller PgP, kan det overvejes at reducere dosis til 5 mg eller 2,5 mg daglig. Der foreligger dog ingen kliniske data, der understøtter denne dosisjustering. Pga. variabiliteten mellem personer er den anbefalede dosis ikke optimal for alle individer, og det anbefales derfor, at bivirkninger monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.2 og 4.4). Hvis den moderate hæmmer seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 2-3 dage (gennemsnitlig eliminationstid for de hyppigst anvendte moderate hæmmere) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Afinitor-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen.
<b>Imatinib</b>	AUC ↑ 3,7 gange C <sub>max</sub> ↑ 2,2 gange	
<b>Verapamil</b>	AUC ↑3,5 gange (interval 2,2-6,3) C <sub>max</sub> ↑2,3 gange (interval 1,3-3,8)	
<b>Ciclosporin oral</b>	AUC ↑2,7 gange (interval 1,5-4,7) C <sub>max</sub> ↑1,8 gange (interval 1,3-2,6)	
<b>Cannabidiol (PgP-hæmmer)</b>	AUC ↑2,5 gange C <sub>max</sub> ↑2,5 gange	
<b>Fluconazol</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.	
<b>Diltiazem</b>		
<b>Dronedaron</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.	
<b>Amprenavir, fosamprenavir</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet.	
<b>Grapefrugtjuice eller andre fødevarer, der påvirker CYP3A4/PgP</b>	Ikke undersøgt. Eksponeringen forventes forhøjet (effekten varierer meget).	

<b>Potente og moderate CYP3A4-induktorer</b>		
<b>Rifampicin</b>	AUC ↓63% (interval 0-80%) C <sub>max</sub> ↓58% (interval 10-70%)	Samtidig administration med potente CYP3A4-induktorer eller Pgp-induktorer skal undgås. Hvis en patient har brug for samtidig administration af potente CYP3A4-hæmmere, bør det overvejes at øge Afinitor-dosis fra 10 mg/dag til 20 mg/dag med stigninger på 5 mg eller mindre på dag 4 og 8 og derefter opstart af behandling med induktor. Dosis af Afinitor er tilpasset AUC til det interval, der er observeret uden induktorer. Der foreligger dog ikke kliniske data med denne dosisjustering. Hvis behandlingen med induktor seponeres, bør en udvaskningsperiode på mindst 3-5 dage (passende tid til ophør af signifikant udtalt enzyminduktion) overvejes, før behandlingen fortsætter med den Afinitor-dosis, der blev anvendt før initiering af kombinationsbehandlingen.
<b>Dexamethason</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Efavirenz, nevirapin</b>	Ikke undersøgt. Fald i eksponering forventes.	
<b>Perikon (<i>Hypericum Perforatum</i>)</b>	Ikke undersøgt. Stort fald i eksponering forventes.	Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes under behandling med everolimus.

#### Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive påvirket af everolimus

Baseret på *in vitro* resultater, er det usandsynligt, at Pgp, CYP3A4 og CYP2D6 hæmmes ved de systemiske koncentrationer, der opnås efter daglig oral dosis af 10 mg. Hæmning af CYP3A4 og Pgp i tarmen kan dog ikke udelukkes. Et interaktionsstudie med raske forsøgspersoner viste, at samtidig administration af en oral dosis midazolam, et sensitivt CYP3A4-testsubstrat, og everolimus resulterede i en stigning på 25% i C<sub>max</sub> og på 30% i AUC<sub>(0-inf)</sub> for midazolam. Effekten skyldes formentlig, at everolimus hæmmer intestinal CYP3A4. Everolimus kan derfor påvirke biotilgængeligheden af samtidigt administrerede orale CYP3A4-substrater. Der forventes dog ikke en klinisk relevant effekt på eksponeringen af systemisk administrerede CYP3A4-substrater (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af everolimus og depot-octreotid øgede C<sub>min</sub> for octreotid med en geometrisk middelforhold (everolimus/placebo) på 1,47. Det kunne ikke påvises, om dette havde en klinisk signifikant effekt på virkningsresponsen for everolimus hos patienter med progressive neuroendokrine tumorer.

Samtidig administration af everolimus og exemestan øgede C<sub>min</sub> og C<sub>2h</sub> for exemestan med henholdsvis 45% og 64%. De tilsvarende estradiolniveauer ved *steady-state* (4 uger) adskilte sig dog ikke i de to behandlingsarme. Hos patienter med fremskreden hormonreceptorpositiv brystcancer, der fik denne kombination, sås der ingen stigning i bivirkninger relateret til exemestan. Det er usandsynligt, at stigningen i exemestan-niveau påvirker virkning eller sikkerhed.

#### Samtidig brug af angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere

Hos patienter, der samtidig behandles med en ACE-hæmmer (fx ramipril), kan der være forhøjet risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

## Vaccinationer

Immunresponset på vaccination kan påvirkes, og derfor kan vaccination være mindre effektiv under behandling med Afinitor. Anvendelse af levende vacciner bør undgås under behandling med Afinitor (se pkt. 4.4). Eksempler på levende vaccine er: intranasal influenza, mæslinger, fåresyge, røde hunde, oral polio, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), gul feber, varicella og TY21a-tyfusvacciner.

## Strålebehandling

Der er rapporteret forstærket stråletoksicitet hos patienter, der får everolimus (se pkt. 4.4 og 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende yderst sikker kontraception (fx orale, injicerede eller implanterede ikke-østrogenholdige hormonale præventionsmetoder, progesteron-baserede kontrceptiva, hysterektomi, aflukning af æggeledere, fuldstændig afholdenhed, barriereprævention, intrauterin prævention [IUD] og/eller kvindelig/mandlig sterilisation) under behandlingen med everolimus og i op til 8 uger efter endt behandling. Mandlige patienter bør ikke forhindres i at prøve at få børn.

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af everolimus til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet, herunder embryotoksicitet og føtotoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Everolimus bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception.

### Amning

Det vides ikke, om everolimus udskilles i human modermælk. Hos rotter passerer everolimus og/eller dets metabolitter imidlertid let over i mælken (se pkt. 5.3). Derfor må kvinder, der tager everolimus, ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter sidste dosis.

### Fertilitet

Everolimus' potentiale for at forårsage infertilitet hos mænd og kvinder er ukendt. Der er dog observeret amenoré (sekundær amenoré og andre uregelmæssigheder i menstruationen) og associeret ubalance i luteiniserende hormon (LH)/follikelstimulerende hormon hos kvinder. Baseret på prækliniske fund kan fertiliteten hos mænd og kvinder kompromitteres af behandling med everolimus (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Afinitor påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre eller moderat grad. Patienter bør rådes til at være forsigtige ved kørsel eller betjening af maskiner, hvis de oplever træthed under behandlingen med Afinitor.

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Sikkerhedsprofilen er baseret på de samlede data fra 2.879 patienter, der blev behandlet med Afinitor i elleve kliniske studier bestående af fem randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier og seks *open-label* (ublandet) fase I og fase II-studier, som var relaterede til de godkendte indikationer.

De hyppigste bivirkninger (incidens  $\geq 1/10$ ) fra de samlede sikkerhedsdata var (efter faldende incidens): stomatitis, udslæt, træthed, diarré, infektioner, kvalme, nedsat appetit, anæmi, smagsforstyrrelser, pneumonitis, perifert ødem, hyperglykæmi, asteni, pruritus, vægttab, hyperkolesterolæmi, næseblod, hoste og hovedpine.

De hyppigste bivirkninger af Grad 3-4 (hyppighed  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) var stomatitis, anæmi, hyperglykæmi, infektioner, træthed, diarré, pneumonitis, asteni, trombocytopeni, neutropeni, dyspnø, proteinuri, lymfopeni, hæmoragi, hypofosfatæmi, udslæt, hypertension, pneumoni, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) og diabetes mellitus. Graderne følger CTCAE Version 3.0 og 4.03.

### Skematisk liste over bivirkninger

Tabel 3 viser frekvens-kategorien for bivirkninger, der blev rapporteret i den poolede analyse af de samlede sikkerhedsdata. Bivirkningerne står anført efter systemorganklasse og hyppighedskategori i henhold til MedDRA. Hyppighedskategorierne defineres ved brug af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 3 Bivirkninger rapporteret i kliniske studier**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget almindelig	Infektioner <sup>a*</sup>
<b>Blod og lymfesystem</b>	
Meget almindelig	Anæmi
Almindelig	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, lymfopeni
Ikke almindelig	Pancytopeni
Sjælden	<i>Pure red cell aplasia</i>
<b>Immunsystemet</b>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Meget almindelig	Nedsat appetit, hyperglykæmi, hyperkolesterolæmi
Almindelig	Hypertriglyceridæmi, hypofosfatæmi, diabetes mellitus, hyperlipidæmi, hypokaliæmi, dehydrering, hypokalcæmi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Søvnløshed

<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Smagsforstyrrelser, hovedpine
Ikke almindelig	Ageusi
<b>Øjne</b>	
Almindelig	Øjenlågsødem
Ikke almindelig	Konjunktivitis
<b>Hjerte</b>	
Ikke almindelig	Kongestivt hjertesvigt
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Hæmoragi <sup>b</sup> , hypertension, lymfødem <sup>g</sup>
Ikke almindelig	<i>Flushing</i> , dyb venøs trombose
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Meget almindelig	Pneumonitis <sup>c</sup> , næseblod, hoste
Almindelig	Dyspnø
Ikke almindelig	Hæmoptyse, lungeemboli
Sjælden	<i>Acute respiratory distress syndrome (ARDS)</i>
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Meget almindelig	Stomatitis <sup>d</sup> , diarré, kvalme
Almindelig	Opkastning, mundtørhed, abdominalsmerter, slimhindeinflammation, smerter i munden, dyspepsi, dysfagi
<b>Lever og galdeveje</b>	
Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alaninaminotransferase
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Meget almindelig	Udslæt, kløe
Almindelig	Tør hud, neglelidelse, let hårtab, akne, erytem, onychoclasia, palmoplantar erythrodysestesi-syndrom, eksfoliation, hudlæsioner
Sjælden	Angioødem*
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Almindelig	Artralgi
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Almindelig	Proteinuri*, blod-kreatinin forhøjet, nyresvigt*
Ikke almindelig	Øget vandladning i dagtimerne, akut nyresvigt*
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	
Almindelig	Uregelmæssig menstruation <sup>e</sup>
Ikke almindelig	Amenoré <sup>e*</sup>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig	Træthed, asteni, perifert ødem
Almindelig	Pyreksi
Ikke almindelig	Non-kardielle brystmerter, dårlig sårheling

<b>Undersøgelser</b>	
Meget almindelig	Vægttab
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	
Ikke kendt <sup>f</sup>	<i>Radiation recall syndrome</i> , forstærket stråletoksicitet
* a b c d e f g	<p>Se også undersektion ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”</p> <p>Inklusive alle tilfælde inden for systemorganklassen “infektioner og parasitære sygdomme” inklusive (almindelig) pneumoni, urinvejsinfektion; (ikke almindelig) bronkitis, herpes zoster, sepsis, abscesser og isolerede tilfælde af opportunistiske infektioner [fx aspergillose, candidiasis, PJP/PCP og hepatitis B (se også pkt. 4.4)] og (sjælden) viral myokarditis</p> <p>Inkluderer forskellige tilfælde af blødninger fra forskellige steder, som ikke er anført individuelt</p> <p>Inklusive (meget almindelig) pneumonitis, (almindelig) interstitiel lungesygdom, lungeinfiltration og (sjælden) pulmonal alveolær blødning, pulmonal toksicitet og alveolitis</p> <p>Inklusive (meget almindelig) stomatitis, (almindelig) aftøs stomatitis, mund- og tungeulceration og (ikke almindelig) glossodyn, glossitis</p> <p>Hyppighed baseret på antal kvinder fra 10 til 55 år i de puljede data</p> <p>Bivirkning, der blev identificeret efter markedsføring</p> <p>Bivirkning blev fastslået på baggrund af rapporter, der blev publiceret efter markedsføring. Hyppighed blev fastslået på baggrund af de samlede sikkerhedsdata fra onkologistudier.</p>

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske studier og post-marketing spontane rapporter er everolimus blevet forbundet med alvorlige tilfælde af hepatitis B reaktivering, inklusive letale tilfælde. Reaktivering af infektion er en forventet hændelse i perioder med immunsuppression.

I kliniske studier og post-marketing spontane rapporter er everolimus blevet forbundet med tilfælde af nyresvigt (inklusive letale tilfælde) og proteinuria. Det anbefales at monitorere nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Everolimus er blevet forbundet med tilfælde af amenoré (sekundær amenoré og andre uregelmæssigheder i menstruationen) i kliniske forsøg og spontane rapporter post-marketing.

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er everolimus blevet associeret med tilfælde af PJP/PCP, hvoraf nogle var med letal udgang (se punkt 4.4).

I kliniske studier og spontane rapporter modtaget efter markedsføring er angioødem blevet rapporteret med og uden samtidig behandling med ACE inhibitorer (se punkt 4.4).

### Ældre

I de samlede sikkerhedsdata var 37 % af patienterne, som blev behandlet med Afinitor,  $\geq 65$  år. Antallet af patienter med en bivirkning, som førte til seponering af lægemidlet, var højere for patienter  $\geq 65$  år (20 % vs. 13 %). De bivirkninger, som hyppigst medførte seponering, var pneumonitis (inklusive interstitiel lungesygdom), stomatitis, træthed og dyspnø.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker er meget begrænset. Enkeldoser på op til 70 mg er blevet givet med acceptabel akut tolerabilitet. Generel understøttende behandling skal iværksættes i alle tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EG02

#### Virkningsmekanisme

Everolimus er en selektiv hæmmer af mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR er en vigtig serin-threonin-kinase, hvis aktivitet er kendt for at være opreguleret i et antal humane cancersygdomme. Everolimus binder til det intracellulære protein FKBP-12 og danner et kompleks, der hæmmer aktiviteten af mTOR kompleks-1 (mTORC1). Hæmning af mTORC1-signaleren griber ind i translation og syntese af proteiner ved at reducere aktiviteten af S6 ribosomal proteinkinase (S6K1) og *eukaryotic elongation factor 4E-binding protein* (4EBP-1), der regulerer proteiner involveret i cellecyklus, angiogenese og glykolyse. S6K1 menes at fosforilere aktiveringsfunktion domæne 1 på østrogenreceptoren, som er ansvarlig for den liganduafhængige receptoraktivering. Everolimus nedsætter niveauer af VEGF (*vascular endothelial growth factor*), som potentiører tumorangiogene processer. Everolimus er en potent hæmmer af vækst og proliferation af tumorceller, endotelceller, fibroblaster og vaskulære glatte muskelceller og har vist at reducere glykolyse i solide tumorer *in vitro* og *in vivo*.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Fremskreden hormonreceptorpositiv brystcancer

BOLERO-2 (studie CRAD001Y2301), et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter fase III-studie af Afinitor + exemestan *versus* placebo + exemestan, blev udført hos postmenopausale kvinder med fremskreden østrogenreceptorpositiv, HER2/neu-negativ brystcancer efter recidiv eller progression efter tidligere behandling med letrozol eller anastrozol. Randomiseringen var stratificeret efter dokumenteret sensitivitet for tidligere hormonbehandling og efter tilstedeværelse af viscerale metastaser. Sensitivitet for tidligere hormonbehandling var defineret som enten (1) dokumenteret klinisk fordel (fuldstændig respons [CR], delvis respons [PR], stabil sygdom  $\geq 24$  uger) fra mindst en tidligere hormonbehandling i fremskredet stadie eller (2) mindst 24 måneders adjuverende hormonbehandling inden recidiv.

Det primære endepunkt for studiet var progressionsfri overlevelse (PFS) evalueret ved RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) baseret på investigators vurdering (lokal radiologi). Understøttende PFS-analyser var baseret på en uafhængig, central radiologisk vurdering.

De sekundære endepunkter omfattede total overlevelse (OS), objektiv responsrate, rate for klinisk fordel, sikkerhed, ændring i livskvalitet (QoL) og tid til forværring af ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*).

I alt 724 patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 til kombinationen everolimus (10 mg dagligt) + exemestan (25 mg dagligt) (n=485) eller til placebo + exemestan (25 mg dagligt) (n=239). På tidspunktet for den endelige OS-analyse var den mediane behandlingsvarighed med everolimus 24,0 uger (interval 1,0-199,1 uger). Den mediane behandlingsvarighed med exemestan var længere i everolimus + exemestan-gruppen: 29,5 uger (1,0-199,1) sammenlignet med 14,1 uger (1,0-156,0) i placebo + exemestan-gruppen.

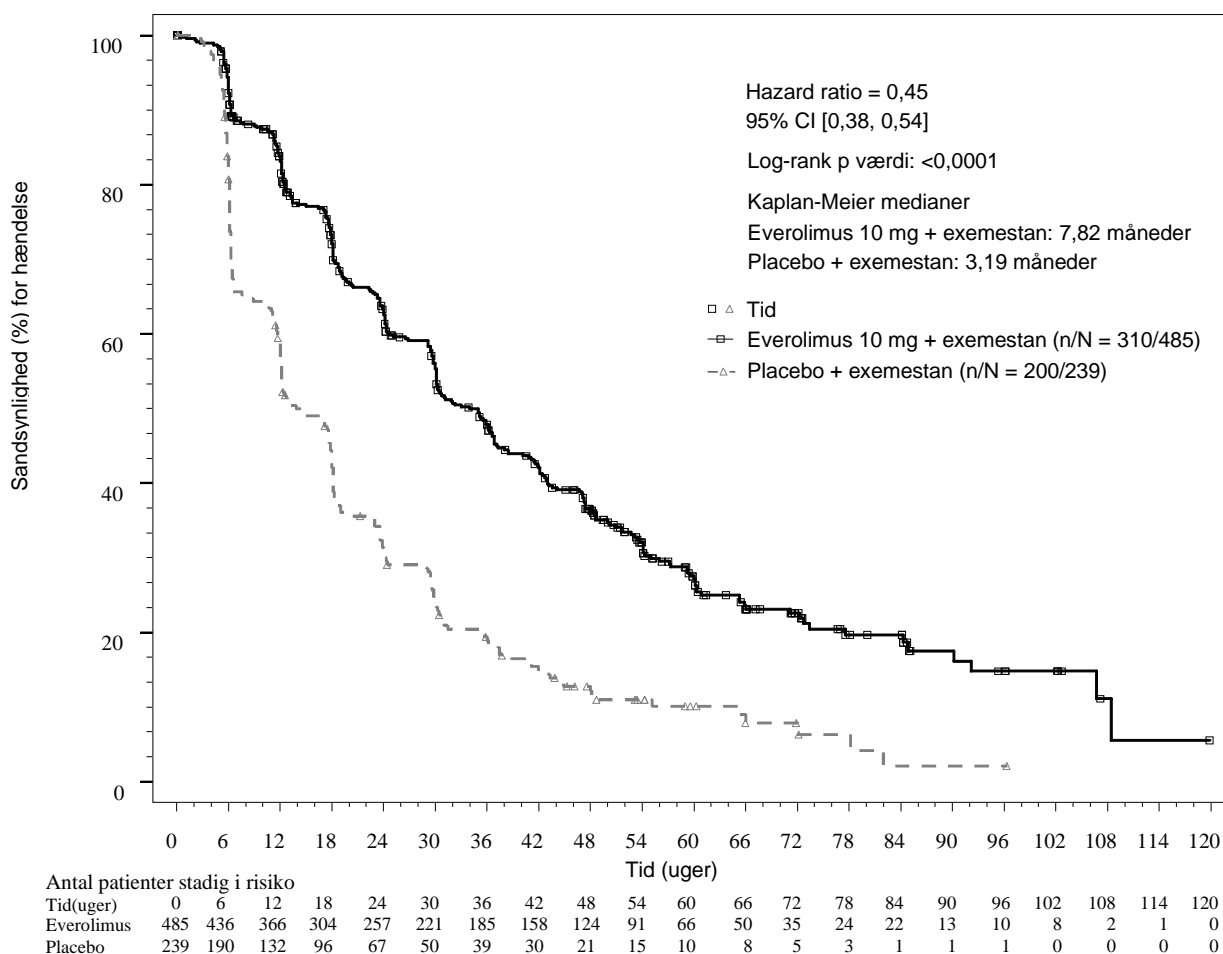
Effektresultaterne for det primære endepunkt blev indhentet fra den endelige PFS-analyse (se tabel 4 og figur 1). Patienter i placebo + exemestan-armen overgik ikke til everolimus på progressionstidspunktet.



**Tabel 4 BOLERO-2 – Resultater af virkning**

Analyse	Afinitor <sup>a</sup> n=485	Placebo <sup>a</sup> n=239	Risiko-ratio	p-værdi
<b>Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% CI)</b>				
Investigators radiologiske vurdering	7,8 (6,9-8,5)	3,2 (2,8-4,1)	0,45 (0,38-0,54)	<0,0001
Uafhængig radiologisk vurdering	11,0 (9,7-15,0)	4,1 (2,9-5,6)	0,38 (0,31-0,48)	<0,0001
<b>Median total overlevelse (måneder) (95% CI)</b>				
Median total overlevelse	31,0 (28,0-34,6)	26,6 (22,6-33,1)	0,89 (0,73-1,10)	0,1426
<b>Bedste totale respons (%) (95% CI)</b>				
Objektiv responsrate <sup>b</sup>	12,6% (9,8-15,9)	1,7% (0,5-4,2)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
Rate for klinisk fordel <sup>c</sup>	51,3% (46,8-55,9)	26,4% (20,9-32,4)	n/a <sup>d</sup>	<0,0001 <sup>e</sup>
<sup>a</sup>	Plus exemestan			
<sup>b</sup>	Objektiv responsrate = andel af patienter med fuldstændig eller delvis respons			
<sup>c</sup>	Rate for klinisk fordel = andel af patienter med fuldstændig eller delvis respons eller stabil sygdom $\geq 24$ uger			
<sup>d</sup>	Ikke relevant			
<sup>e</sup>	P-værdien er indhentet fra den præcise Cochran-Mantel-Haenszel-test ved hjælp af en stratificeret version af Cochran-Armitage-permutationstesten.			

**Figur 1 BOLERO-2 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk vurdering af investigator)**



Den estimerede behandlingsvirkning på PFS blev understøttet af en planlagt undergruppeanalyse af PFS efter investigators vurdering. For alle analyserede undergrupper (alder, sensitivitet for tidligere hormonbehandling, antallet af involverede organer, status for læsioner i knogler alene ved *baseline* og tilstedeværelse af visceral metastase samt på tværs af store demografiske og prognostiske undergrupper) sås en positiv behandlingsvirkning med everolimus + exemestan med en estimeret risiko-ratio (HR) *versus* placebo + exemestan på mellem 0,25 og 0,60.

Der blev ikke observeret en forskel i tiden til  $\geq 5\%$  forværring i de globale og funktionelle domæneresultater af QLQ-C30 i de to behandlingsarme.

BOLERO-6 (studie\_CRAD001Y2201), et tre-armet, randomiseret, *open-label*, fase II-studie med everolimus i kombination med exemestan *versus* everolimus alene *versus* capecitabin til behandling af postmenopausale kvinder med østrogenreceptor-positiv, HER2/neu-negativ, lokalt fremskreden, recidiverende eller metastatisk brystcancer efter recidiv eller progression på tidligere behandling med letrozol eller anastrozol.

Det primære formål med studiet var at estimere HR for PFS for everolimus + exemestan *versus* everolimus alene.

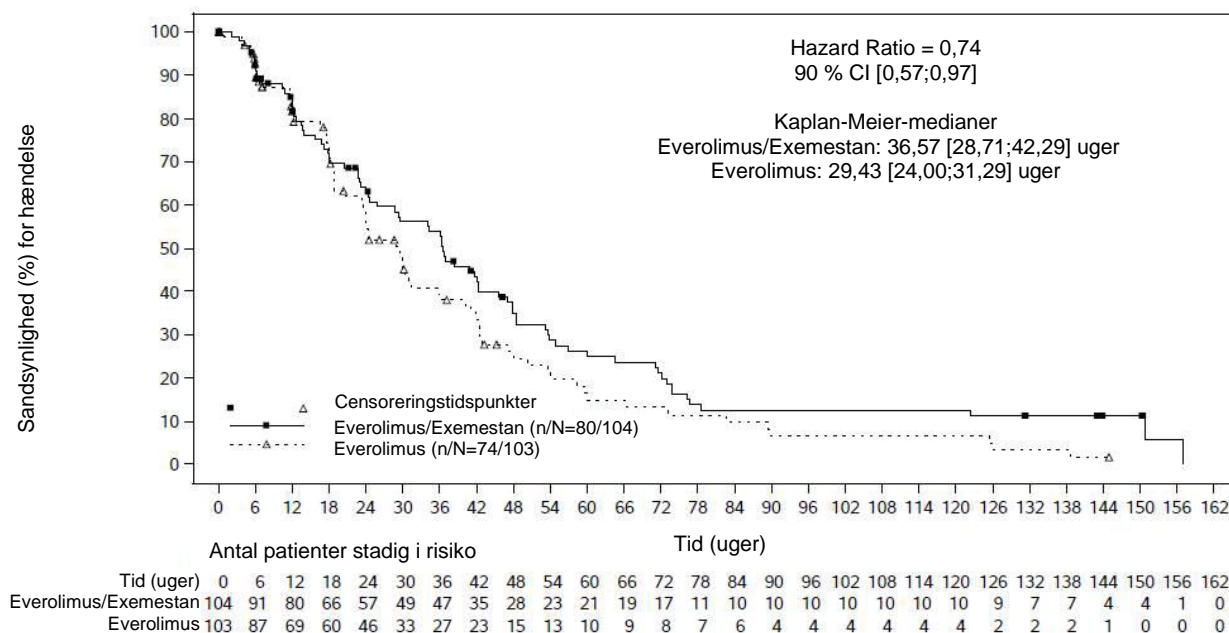
Det vigtigste sekundære formål var at estimere HR for PFS for everolimus + exemestan *versus* capecitabin.

Øvrige sekundære formål inkluderede evalueringen af OS, objektiv responsrate, rate for klinisk fordel, sikkerhed, tid til forværring af ECOG *performance*, tid til forværring af QoL og tilfredshed med behandlingen (TSQM). Der var ingen formel statistisk sammenligning planlagt.

I alt blev 309 patienter randomiseret i en 1:1:1 ratio til kombinationen af everolimus (10 mg dagligt) + exemestan (25 mg dagligt) (n=104), everolimus alene (10 mg dagligt) (n=103) eller capecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup>-dosis to gange dagligt i 2 uger, efterfulgt af en uges pause, 3 ugers cyklus) (n=102). Ved tidspunktet for data *cut-off*, var median-varigheden af behandling 27,5 uger (interval 2,0-165,7) i everolimus + exemestan-armen, 20 uger (1,3-145,0) i everolimus-armen og 26,7 uger (1,4-177,1) i capecitabin-armen.

Resultatet af den endelige PFS-analyse med 154 hændelser, observeret baseret på lokal investigator-vurdering, viste en estimeret HR på 0,74 (90 % CI: 0,57; 0,97) til fordel for everolimus + exemestan-armen i forhold til everolimus-armen. Median PFS var henholdsvis 8,4 måneder (90 % CI: 6,6; 9,7) og 6,8 måneder (90 % CI: 5,5; 7,2).

**Figur 2 BOLERO-6 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk investigator-vurdering)**



Den estimerede HR var 1,26 (90 % CI: 0,96; 1,66) for det vigtigste sekundære endepunkt PFS og var til fordel for capecitabin frem for everolimus + exemestan-kombinationsarmen, baseret på i alt 148 observerede PFS-hændelser.

Resultaterne for det sekundære endepunkt OS var ikke konsistente med det primære endepunkt PFS, da der blev observeret en trend, der favoriserer everolimus alene-armen. Den estimerede HR var 1,27 (90 % CI: 0,95; 1,70) for sammenligningen af OS i everolimus alene-armen i forhold til everolimus + exemestan-armen. Den estimerede HR for sammenligningen af OS i everolimus + exemestan kombinations-armen i forhold til capecitabin-armen var 1,33 (90 % CI: 0,99; 1,79).

### Progressive neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas (pNET)

RADIANT-3 (studier CRAD001C2324), et fase-III, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie af Afinitor plus bedste understøttende behandling (BSC) *versus* placebo samt BSC hos patienter med fremskreden pNET, viste en statistisk signifikant klinisk fordel ved behandling med Afinitor i forhold til placebo, med en 2,4 gange forlængelse af den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) (11,04 måneder *versus* 4,6 måneder) (HR 0,35; 95% CI: [0,27; 0,45];  $p < 0,0001$ ) (se tabel 5 og figur 3).

RADIANT-3 involverede patienter med højt og moderat differentieret progressiv pNET, hvis sygdom havde progredieret inden for de seneste 12 måneder. Behandling med somatostatin-analoger var tilladt som en del af BSC.

Det primære endepunkt for studiet var PFS evalueret ved RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Efter dokumenteret radiologisk progression kunne patienterne blive ublindede af investigator. De patienter, som var randomiseret til at få placebo, kunne derefter få open-label Afinitor.

Sekundære endepunkter inkluderede sikkerhed, objektiv responsrate, responsvarighed og total overlevelse (OS).

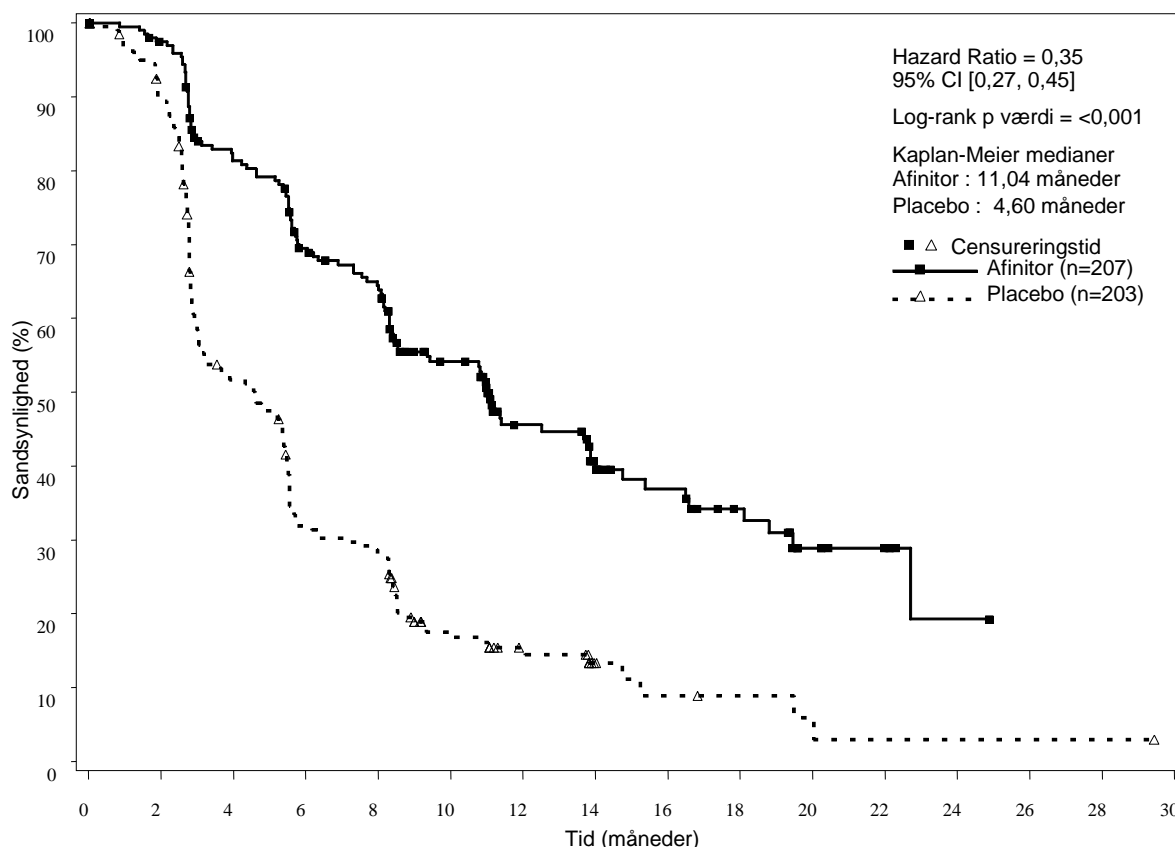
I alt blev 410 patienter randomiseret 1:1 til at få enten Afinitor 10 mg/dag ( $n=207$ ) eller placebo ( $n=203$ ). Der blev taget højde for demografien (median alder 58 år, 55% mænd, 78,5% kaukasier). I begge arme fik 58% af patienterne systemisk behandling op til studiet. Den mediane varighed af blindet forsøgsbehandling var 37,8 uger (interval 1,1-129,9 uger) for patienter, der fik everolimus, og 16,1 uger (interval 0,4-147,0 uger) for dem, der fik placebo.

Efter sygdomsprogression eller efter afblinding af studiet krydsede 172 af de 203 patienter (84,7%), der initialt var randomiseret til placebo, over til open-label Afinitor. Den mediane varighed af åben behandling var 47,7 uger blandt alle patienter; 67,1 uger for de 53 patienter, der blev randomiseret til everolimus, og som skiftede til open-label everolimus, og 44,1 uger hos de 172 patienter, der blev randomiseret til placebo, og som skiftede til open-label everolimus.

**Tabel 5 RADIANT-3 – Effektræsultater**

Population	Afinitor n=207	Placebo n=203	Risiko-ratio (95% CI)	p-værdi
<b>Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% CI)</b>				
Investigators radiologiske vurdering	11,04 (8,41; 13,86)	4,60 (3,06; 5,39)	0,35 (0,27; 0,45)	<0,0001
Uafhængig radiologisk vurdering	13,67 (11,17; 18,79)	5,68 (5,39; 8,31)	0,38 (0,28; 0,51)	<0,0001
<b>Median total overlevelse (måneder) (95% CI)</b>				
Median total overlevelse	44,02 (35,61; 51,75)	37,68 (29,14; 45,77)	0,94 (0,73; 1,20)	0,300

**Figur 3 RADIANT-3 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (radiologisk vurdering af investigator)**



Antal patienter i fortsat risiko

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

#### Progressive neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne

RADIANT-4 (studie CRAD001T2302), et randomiseret, dobbeltblindt, fase III-multicenterstudie af Afinitor plus bedste understøttende behandling (BSC) *versus* placebo plus BSC blev udført hos patienter med fremskredne, veldifferentierede (grad 1 eller 2) ikke-funktionelle neuroendokrine tumorer udgået fra mave-tarm-kanalen eller lungerne uden tidligere eller nuværende aktive symptomer relateret til karcinoidt syndrom.

Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), evalueret ved *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)*, baseret på en uafhængig radiologisk vurdering. Understøttende PFS-analyser var baseret på den lokale investigators vurdering. De sekundære endepunkter omfattede total overlevelse (OS), total responsrate, sygdomskontrolrate, sikkerhed, ændring i livskvalitet (FACT-G) og tid til forværring af *World Health Organisation performance-status (WHO PS)*.

I alt blev 302 patienter randomiseret 2:1 til enten everolimus (10 mg dagligt) (n=205) eller placebo (n=97). Demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika var generelt velbalancerede (medianalder 63 år [interval 22 til 86], 76 % kaukasier, behandling med somatostatinanaloger (SSA) i anamnesen). Den mediane varighed af blindet forsøgsbehandling var 40,4 uger for patienter, der fik Afinitor, og 19,6 uger for dem, der fik placebo. Efter primær PFS-analyse overgik 6 patienter fra placeboarmen til *open-label* everolimus.

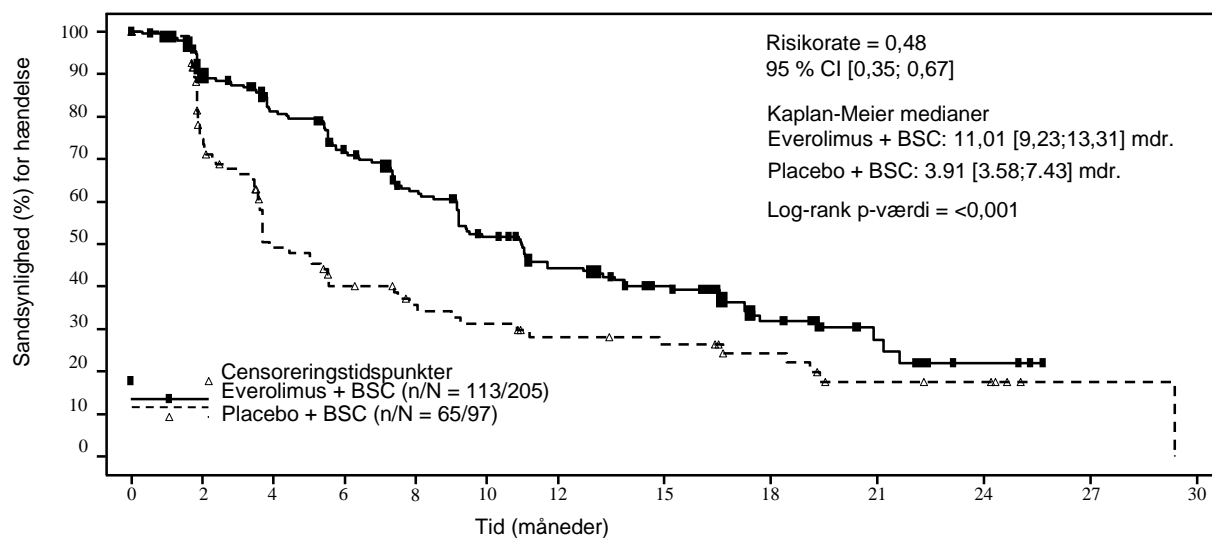
Effektresultaterne for det primære endepunkt PFS (uafhængig radiologisk vurdering) var baseret på den endelige PFS-analyse (se tabel 6 og figur 4). Effektresultaterne for PFS (investigators radiologiske vurdering) var baseret på den endelige OS-analyse (se tabel 6).

**Table 6 RADIANT-4 – Resultater for progressionsfri overlevelse**

Population	Afinitor n=205	Placebo n=97	Risikorate (95% CI)	p-værdi <sup>a</sup>
<b>Median progressionsfri overlevelse (måned) (95 % CI)</b>				
Uafhængig radiologisk vurdering	11,01 (9,2; 13,3)	3,91 (3,6; 7,4)	0,48 (0,35; 0,67)	<0,001
Investigators radiologiske vurdering	14,39 (11,24; 17,97)	5,45 (3,71; 7,39)	0,40 (0,29; 0,55)	<0,001

<sup>a</sup> En-sidet p-værdi fra en stratificeret log-rank-test.

**Figure 4 RADIANT-4 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (uafhængig radiologisk vurdering)**

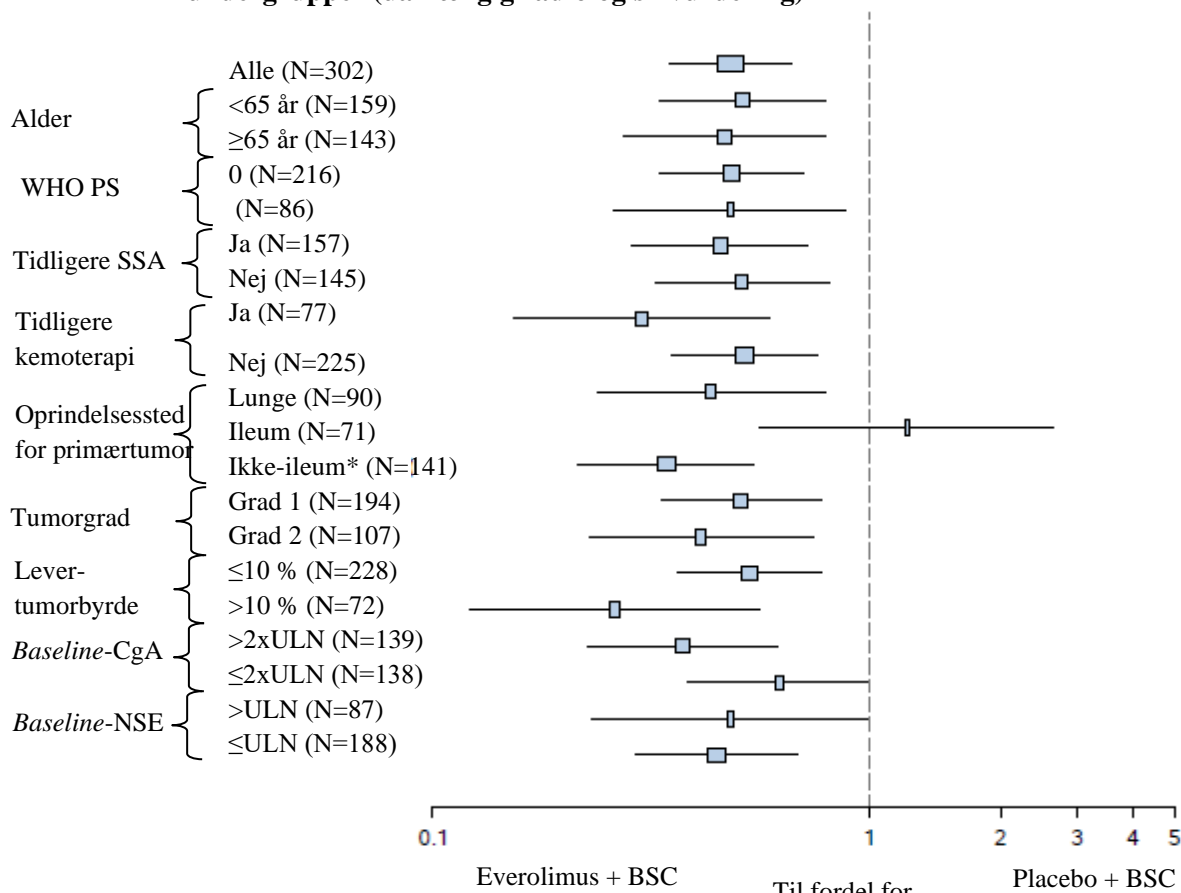


Antal patienter i fortsat risiko

Tid (mdr.)	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

I understøttende analyser er der observeret positiv behandlingseffekt i alle undergrupper med undtagelse af undergruppen af patienter med primærtumor udgået fra ileum (ileum: HR=1,22 [95 % CI: 0,56-2,65]; ikke-ileum: HR=0,34 [95 % CI: 0,22-0,54]; lunge: HR=0,43 [95 % CI: 0,24-0,79]) (se figur 5).

**Figure 5 RADIANT-4 – Resultater for progressionsfri overlevelse i præ-specificerede undergrupper (uafhængig radiologisk vurdering)**



\*Ikke-ileum: mave, kolon, rektum, appendix, coecum, duodenum, jejunum, karcinom af ukendt oprindelsessted og anden gastrointestinal oprindelse

ULN: Øvre normalværdi

CgA: Kromogranin A

NSE: Neuronspecifik enolase

Risikorate (95 % CI) fra stratificeret Cox-model

Den endelige analyse af total overlevelse (OS) viste ingen statistisk signifikant forskel mellem de patienter, der fik Afinitor eller placebo i løbet af den blinde behandlingsperiode i studiet (HR=0,90 [95% CI: 0,66-1,22]).

Der blev ikke observeret en forskel i tiden til endelig forværring af WHO PS (HR=1,02; [95% CI: 0,65; 1,61]) og tiden til endelig forværring af livskvalitet (FACT-G totalværdi HR=0,74; [95% CI: 0,50; 1,10]) mellem de to arme.

### Progressiv renalcellekarcinom

RECORD-1 (studie CRAD001C2240), et fase III-, internationalt, randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie med sammenligning af everolimus 10 mg/dag og placebo, begge sammen med bedste understøttende behandling, blev udført med patienter med metastatisk renalcellekarcinom, hvis sygdom var progredieret under eller efter behandling (sunitinib, sorafenib eller både sunitinib og sorafenib) med VEGFR-TKI (*vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*). Tidligere behandling med bevacizumab og interferon- $\alpha$  var også tilladt. Patienterne blev stratificeret ifølge Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-prognosescorings-systemet (grupperne favorabel vs. middel vs. dårlig risiko) og tidligere cancerterapi (1 vs. 2 tidligere VEGFR-TKI'er).

Progressionsfri overlevelse (PFS), dokumenteret ved brug af RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) og vurderet via en blindet, uafhængig central gennemgang, var det primære endepunkt. De sekundære endepunkter omfattede sikkerhed, objektiv tumorresponsrate, overlevelse, sygdomsrelaterede symptomer og livskvalitet. Efter dokumenteret radiologisk progression kunne patienterne afblindes af investigator: de, der var randomiseret til placebo, kunne derefter modtage *open-label* everolimus 10 mg/dag. Den uafhængige datamonitoreringskomite (*The Independent Data Monitoring Committee*) anbefalede afbrydelse af dette studie på tidspunktet for den anden interimanalyse, da det primære endepunkt var opfyldt.

I alt blev 416 patienter randomiseret 2:1 til at modtage Afinitor (n=277) eller placebo (n=139). Demografien var velafbalanceret (poolet median-alder [61 år; fra 27 til 85], 78% mænd, 88% kaukasiere, antal tidligere VEGFR-TKI-behandlinger [1-74%, 2-26%]). Den mediane varighed af blindet forsøgsbehandling var 141 dage (interval 19-451 dage) for patienter, der fik everolimus, og 60 dage (interval 21-295 dage) for dem, der fik placebo.

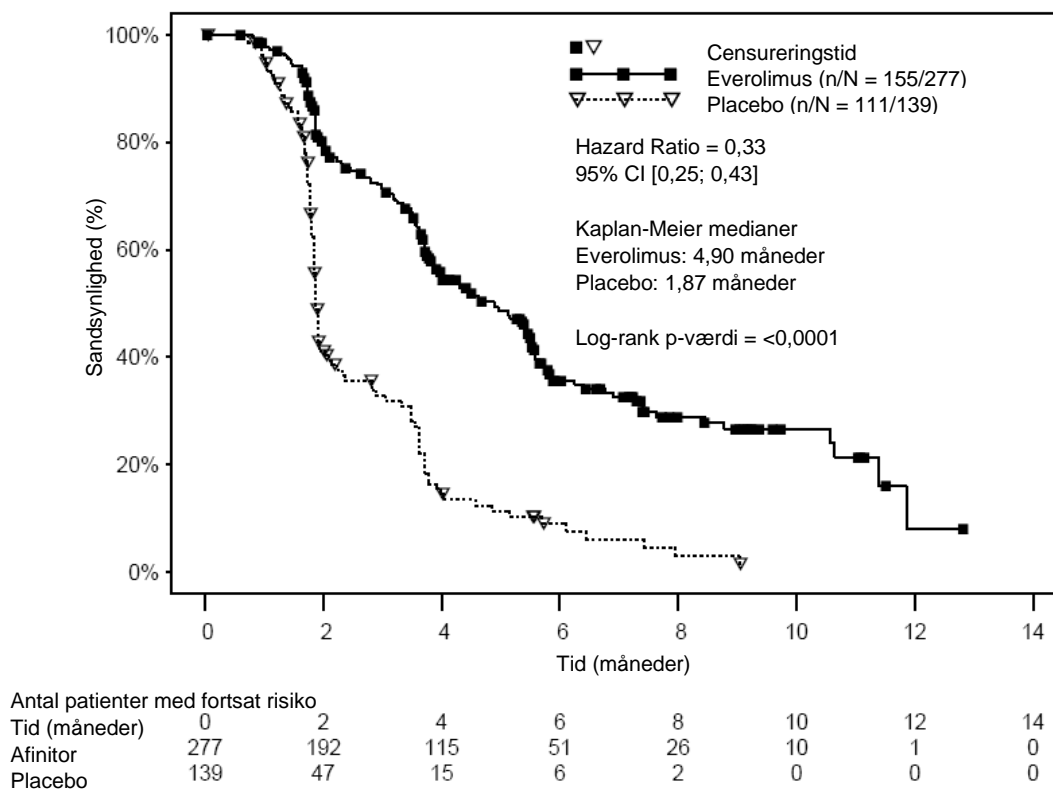
Afinitor var bedre end placebo, for så vidt angik det primære endepunkt for progressionsfri overlevelse, med en statistisk signifikant reduktion på 67% af risikoen for progression eller dødsfald (se tabel 7 og figur 6).

**Tabel 7 RECORD-1 – Resultater for progressionsfri overlevelse**

Population	n	Afinitor n=277	Placebo n=139	Hazard ratio (95% CI)	p-værdi
		<b>Median progressionsfri overlevelse (måned) (95% CI)</b>			
<b>Primær analyse</b>					
Alle (blindet uafhængig central gennemgang)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>
<b>Understøttende/sensitivitetsanalyser</b>					
Alle (lokal gennemgang ved investigator)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>a</sup>
<i>MSKCC-prognosescore (blindet uafhængig central undersøgelse)</i>					
Favorabel risiko	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Middel risiko	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Dårlig risiko	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>a</sup> Stratificeret log-rank-test					



**Figur 6 RECORD-1 – Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse (uafhængig central vurdering)**



PFS-raten ved seks måneder var 36% for Afinitor-behandling sammenlignet med 9% for placebo.

Bekræftet objektiv tumorrespons blev observeret hos 5 af de patienter (2%), der fik Afinitor, mens der ikke sås nogen respons hos de patienter, der fik placebo. Derfor afspejler fordelene med hensyn til progressionsfri overlevelse primært populationen med sygdomsstabilisering (svarende til 67% af Afinitor-behandlingsgruppen).

Der sås ingen statistisk signifikant behandlingsrelateret forskel i overlevelse (hazard ratio 0,87; konfidensinterval: 0,65-1,17; p=0,177). Overgang til *open-label* Afinitor-behandling efter sygdomsprogression for patienter, der var allokeret til placebo, slørede muligheden for at detektere behandlingsrelateret forskel i total overlevelse.

#### Andre studier

Stomatitis er den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der blev behandlet med Afinitor (se pkt. 4.4 og 4.8). I et post-marketing, enkeltarms-studie med postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft (N=92) blev der administreret topikal behandling med en alkoholfri oral opløsning med dexamethason 0,5 mg/5 ml som mundskyllevæske (4 gange daglig i de første 8 ugers behandling) til patienter ved opstart af behandling med Afinitor (10 mg/daglig) plus exemestan (25 mg/daglig) for at reducere forekomsten og alvorligheden af stomatitis. Forekomsten af stomatitis af grad  $\geq 2$  efter 8 uger var 2,4 % (n=2/85 evaluérbare patienter), hvilket var lavere end tidligere rapporteret. Forekomsten af stomatitis af grad 1 var 18,8 % (n=16/85) og der blev ikke rapporteret tilfælde af stomatitis af grad 3 eller 4. Den samlede sikkerhedsprofil i dette studie var i overensstemmelse med den etablerede sikkerhedsprofil for everolimus til behandling af onkologiske sygdomme og tuberøst sklerosekompleks (TSC) med undtagelse af en let forhøjet forekomst af oral candidiasis, der blev rapporteret hos 2,2 % (2/92) af patienterne.

## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Afinitor i alle undergrupper af den pædiatriske population med neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas, neuroendokrine tumorer i thorax og ved renalcellekarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Hos patienter med progressive massive tumorer blev maksimum-koncentrationer ( $C_{max}$ ) af everolimus nået ved en mediantid på 1 time efter daglig administration af 5 og 10 mg everolimus fastende eller sammen med et let fedtfrit mellemmåltid.  $C_{max}$  er dosisproportional mellem 5 og 10 mg. Everolimus er et substrat for og en moderat hæmmer af PgP.

### Effekt af fødeindtag

Hos raske forsøgspersoner nedsatte måltider med højt fedtindhold eksponeringen for everolimus 10 mg (målt ved AUC) med 22% og peak-plasmakoncentrationen  $C_{max}$  med 54%. Måltider med let fedtindhold nedsatte AUC med 32% og  $C_{max}$  med 42%. Mad havde imidlertid ingen synlig effekt på koncentrations-/tidsprofilen efter absorptionsfasen.

### Fordeling

Blod-plasma-ratio af everolimus, som er koncentrationsafhængig i området 5 til 5.000 ng/ml, er 17% til 73%. Ca. 20% af everolimus-koncentrationen i fuldblod er begrænset til plasma hos cancerpatienter, der får everolimus 10 mg/dag. Plasmaproteinbindingen er ca. 74% hos både raske forsøgspersoner og patienter med moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med progressive massive tumorer var  $V_d$  191 l for det synlige centrale kompartment og 157 l for det synlige perifere kompartment.

### Biotransformation

Everolimus er et substrat for CYP3A4 og PgP. Efter oral administration er everolimus den væsentligste cirkulerende bestanddel i humant blod. Der er fundet seks hovedmetabolitter af everolimus i humant blod, herunder tre monohydroxylerede metabolitter, to hydrolytiske produkter med åbningsring og et fosfatidylcholin-konjugat af everolimus. Disse metabolitter blev også identificeret hos dyrearter, der blev anvendt i toksicitetsstudie, og udviste en ca. 100 gange lavere aktivitet end everolimus selv. Følgelig menes everolimus at udgøre hovedparten af den overordnede farmakologiske aktivitet.

### Elimination

Middelværdien af oral clearance (CL/F) for everolimus efter en daglig dosis på 10 mg var 24,5 l/t hos patienter med progressive solide tumorer. Middelværdien af everolimus' eliminations-halveringstid er ca. 30 timer.

Der er ikke udført nogen specifikke ekskretionsstudier for cancerpatienter, men der findes tilgængelige data fra studierne af transplantationspatienter. Efter administration af en enkelt dosis radioaktivt mærket everolimus sammen med ciclosporin genfundtes 80% af radioaktiviteten i fæces, mens 5% blev udskilt i urinen. Moderstoffet sporedes ikke i urin eller fæces.

### Steady-state-farmakokinetik

Efter administration af everolimus til patienter med progressive massive tumorer var steady-state-AUC<sub>0-τ</sub> dosisproportional i området 5 til 10 mg daglig dosis. Steady-state blev opnået inden for 2 uger. C<sub>max</sub> er dosisproportional mellem 5 og 10 mg. t<sub>max</sub> indtræffer 1 til 2 timer efter dosering. Der var en signifikant korrelation mellem AUC<sub>0-τ</sub> og prædosis-dalkoncentrationen ved steady-state.

### Specielle patientgrupper

#### Nedsat leverfunktion

Everolimus' sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik blev vurderet i to enkeltdosisstudier med Afinitor-tabletter hos 8 og 34 personer med nedsat leverfunktion i forhold til personer med normal leverfunktion.

I det ene studie var gennemsnitlig AUC for everolimus hos 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) to gange større end AUC hos 8 personer med normal leverfunktion.

I det andet studie med 34 personer med forskellige grader af nedsat leverfunktion, der blev sammenlignet med personer med normal leverfunktion, var der 1,6 gange, 3,3 gange og 3,6 gange øget eksponering (dvs. AUC<sub>0-uendelig</sub>) hos personer med henholdsvis let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Simuleringer af multiple-dosisfarmakokinetik støtter anbefalingerne af dosering til personer med nedsat leverfunktion baseret på deres Child-Pugh status.

Baseret på resultaterne fra de to studier anbefales det at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Nedsat nyrefunktion

I en farmakokinetisk populationsanalyse af 170 patienter med progressive massive tumorer sås der ingen signifikant effekt af kreatininclearance (25-178 ml/min) på everolimus' CL/F. Nedsat nyrefunktion efter transplantation (kreatininclearance 11-107 ml/min) påvirkede ikke everolimus' farmakokinetik hos transplantationspatienter.

#### Eldre patienter

I en farmakokinetisk populationsevaluering af cancerpatienter sås ingen signifikant alderspåvirkning (27-85 år) på oral clearance af everolimus.

#### Etnisk tilhørsforhold

Oral clearance (CL/F) er omtrent den samme hos japanske og kaukasiske patienter med omtrent samme leverfunktion. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er CL/F i gennemsnit 20% højere hos transplantationspatienter af negroid afstamning.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Everolimus' non-kliniske sikkerhedsprofil er vurderet hos mus, rotter, minigrise, aber og kaniner. De store målorganer var reproduktionsorganer hos begge køn (tubulær testikeldegeneration, reduceret mængde sædvæske i bitestikel og uterin atrofi) hos flere arter; og lunger (stigning i alveolære makrofager) hos rotter og mus; pancreas (degranulering og vakuolation af eksokrine celler i henholdsvis aber og minigrise samt degenerering af øceller i aber), og øjne (uklarheder ved lentikulære anteriore suturlinier) hos rotter alene. Der sås mindre nyreforandringer hos rotter (forværring af aldersrelateret lipofuscin i det tubulære epitel) og mus (forværring af baggrundslæsioner). Der var ingen tegn på nyretoksicitet hos aber eller minigrise.

Everolimus syntes spontant at forværre baggrundssygdomme (kronisk myokarditis hos rotter, Coxsackie virusinfektion i plasma og hjerte hos aber, coccidial infestation i mave-tarmkanalen hos minigrise, hudlæsioner hos mus og aber). Disse resultater blev generelt observeret ved systemiske eksponeringsniveauer inden for det terapeutiske eksponeringsområde eller derover, bortset fra resultaterne hos rotter, som forekom under den terapeutiske eksponering på grund af høj vævsdistribution.

I et fertilitetsstudie med hanrotter påvirkedes testikelmorfologien ved 0,5 mg/kg og derover, og sædcellemotilitet, antal sædceller og plasmatestosteronniveau faldt ved 5 mg/kg, hvilket medførte et fald i fertilitet hos hanrotterne. Der var tegn på reversibilitet.

I et reproduktionsdyrestudie påvirkedes fertiliteten hos hunnerne ikke. Orale doser af everolimus på  $\geq 0,1$  mg/kg (ca. 4 % af  $AUC_{0-24h}$  hos patienter, der fik en dosis på 10 mg daglig) til hunrotter, resulterede dog i en stigning i præ-implantationstab.

Everolimus passerede placenta og var toksisk for fostret. Hos rotter forårsagede everolimus embryo/føtotoksicitet ved systemisk eksponering under det terapeutiske område. Dette manifesterede sig som mortalitet og reduceret føtalvægt. Forekomsten af skeletale variationer og deformationer (fx ribbensspaltning) var forøget ved 0,3 og 0,9 mg/kg. Hos kaniner viste embryotoksiciteten sig ved øgning i sene resorptioner.

Genotoksicitetsstudier dækkende relevante genotoksicitets-endepunkter viste ingen tegn på klastogen eller mutagen aktivitet. Administration af everolimus i op til 2 år viste intet onkogen potentiale hos mus og rotter op til højeste dosis, svarende til henholdsvis 3,9 og 0,2 gange den estimerede kliniske eksponering.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpstoffer

Butylhydroxytoluen  
Magnesiumstearat  
Lactosemonohydrat  
Hypromellose  
Crospovidon type A  
Lactose, vandfri

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/polyamid/aluminium/PVC-blister indeholdende 10 tabletter.

##### Afinitor 2,5 mg tabletter

Pakninger indeholdende 30 eller 90 tabletter.

##### Afinitor 5 mg tabletter

Pakninger indeholdende 10, 30 eller 90 tabletter.

##### Afinitor 10 mg tabletter

Pakninger indeholdende 10, 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

#### Afinitor 2,5 mg tabletter

EU/1/09/538/009

EU/1/09/538/010

#### Afinitor 5 mg tabletter

EU/1/09/538/001

EU/1/09/538/003

EU/1/09/538/007

#### Afinitor 10 mg tabletter

EU/1/09/538/004

EU/1/09/538/006

EU/1/09/538/008

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. august 2009

Dato for seneste fornyelse: 2. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 2,5 mg tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2,5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter  
90 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/538/009 30 tabletter  
EU/1/09/538/010 90 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Afinitor 2,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 2,5 mg tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 5 mg tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 tabletter  
30 tabletter  
90 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/538/007	10 tabletter
EU/1/09/538/001	30 tabletter
EU/1/09/538/003	90 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Afinitor 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 5 mg tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 10 mg tabletter  
everolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg everolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 tabletter  
30 tabletter  
90 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/538/008	10 tabletter
EU/1/09/538/004	30 tabletter
EU/1/09/538/006	90 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Afinitor 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Afinitor 10 mg tabletter  
everolimus

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Afinitor 2,5 mg tabletter**

**Afinitor 5 mg tabletter**

**Afinitor 10 mg tabletter**

everolimus

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Afinitor
3. Sådan skal du tage Afinitor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Afinitor er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof everolimus. Everolimus nedsætter blodtilførslen til kræftkuden og hæmmer væksten og spredningen af kræftceller.

Afinitor anvendes til behandling af voksne patienter med:

- fremskreden hormonreceptorpositiv brystkræft hos postmenopausale kvinder, hvor andre behandlinger (såkaldte "ikke-steroide aromatasehæmmere") ikke længere er i stand til at holde sygdommen under kontrol. Det gives sammen med et lægemiddel, som kaldes exemestan, en steroid aromatasehæmmer, som anvendes til hormonal kræftbehandling.
- fremskredne tumorer (kræftkuder) kaldet neuroendokrine tumorer, som stammer fra maven, tarmene, lungerne eller bugspytkirtlen. Det gives, hvis tumorerne ikke kan opereres og ikke producerer for meget af bestemte hormoner eller andre beslægtede stoffer.
- fremskreden nyrekræft (fremskreden renalcellekarcinom), hvor andre behandlinger (såkaldt VEGF-rettet behandling) ikke har kunnet standse din sygdom.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Afinitor

Afinitor vil kun blive ordineret til dig af en læge med erfaring i kræftbehandling. Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel. Spørg din læge, hvis du vil vide mere om Afinitor, og hvorfor du har fået det ordineret.

#### Tag ikke Afinitor

- **hvis du er allergisk** over for everolimus, beslægtede stoffer som fx sirolimus eller temsirolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Afinitor (angivet i punkt 6).

Hvis du mener, at du er allergisk, skal du bede lægen om vejledning.

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Kontakt lægen, før du tager Afinitor:

- hvis du har nogle problemer med din lever, eller hvis du nogensinde har haft en sygdom, som kan have påvirket din lever. Hvis det er tilfældet, kan det være, at din læge skal ordinere en anden Afinitor-dosis.
- hvis du har sukkersyge (højt blodsukker). Afinitor kan øge mængden af sukker i blodet og forværre sukkersyge. Dette kan resultere i behov for behandling med insulin og/eller orale midler til behandling af sukkersyge. Fortæl det til din læge, hvis du oplever usædvanlig tørst eller øget hyppighed af vandladning.
- hvis du skal vaccineres, mens du tager Afinitor.
- hvis du har forhøjet kolesteroltal. Afinitor kan øge mængden af kolesterol og/eller andre fedtstoffer i blodet.
- hvis du for nylig har fået foretaget en større operation, eller hvis du stadig har et sår, der ikke er helet efter operationen. Afinitor kan øge risikoen for problemer med sårheling.
- hvis du har en infektion. Det kan være nødvendigt at behandle din infektion, før du begynder at tage Afinitor.
- hvis du før har haft hepatitis B, da hepatitis B kan blive reaktiveret under behandling med Afinitor (se afsnit 4 "Bivirkninger").
- hvis du har fået eller skal til at få strålebehandling.

Afinitor kan også:

- svække dit immunforsvar. Du kan derfor risikere af få en infektion, mens du tager Afinitor. Hvis du har feber eller andre symptomer på en infektion, bør du konsultere din læge. Nogle infektioner kan være alvorlige og få dødelige følger.
- påvirke din nyrefunktion. Derfor vil din læge tjekke din nyrefunktion, mens du tager Afinitor.
- forårsage åndenød, hoste og feber.
- forårsage sår i munden og at sår udvikler sig. Din læge vil muligvis afbryde eller helt stoppe din behandling med Afinitor. Du får muligvis behov for at behandle med mundskyllevæske, gel eller andre produkter. Nogle mundskyllevæsker og geler kan gøre sår værre, så du skal tale med din læge, før at du starter på behandling. Din læge kan vælge at starte din behandling med Afinitor igen på samme eller på en lavere dosis.
- forårsage komplikationer af strålebehandling. Der er observeret svære reaktioner på strålebehandling (som fx åndenød, kvalme, diarré, hududslæt og ømhed i mund, gummer og hals), herunder tilfælde med dødelig udgang, hos nogle patienter, som tog everolimus på samme tidspunkt, som de fik strålebehandling eller som tog everolimus kort tid efter, at de havde fået strålebehandling. Der er desuden rapporteret såkaldt *radiation recall syndrome* (omfatter hudrødme eller betændelse i lungerne på det sted, hvor foregående strålebehandling er blevet givet) hos patienter, der tidligere har fået strålebehandling. Fortæl din læge, hvis du planlægger at få strålebehandling i den nærmeste fremtid, eller hvis du tidligere har fået strålebehandling.

**Fortæl det til din læge**, hvis du oplever nogen af disse symptomer.

Du vil regelmæssigt få taget blodprøver i løbet af behandlingen. Det sker for at kontrollere antallet af blodlegemer (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) i din krop for at se, om Afinitor har en uønsket virkning på disse celler. Der vil også blive taget blodprøver for at kontrollere din nyrefunktion (kreatinin-tal), leverfunktion (transaminase-tal), dit blodsukker og dit kolesteroltal, fordi disse tal også kan påvirkes af Afinitor.

### Børn og unge

Afinitor må ikke bruges til børn eller unge (under 18 år gamle).

### Brug af anden medicin sammen med Afinitor

Afinitor kan påvirke virkningen af anden medicin. Hvis du tager anden medicin samtidig med Afinitor, skal din læge måske ændre dosis af Afinitor eller den anden medicin.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Følgende kan øge risikoen for bivirkninger med Afinitor:

- ketoconazol, itraconazol, voriconazol eller fluconazol og andre lægemidler til behandling af svampeinfektioner.
- clarithromycin, telithromycin eller erythromycin, antibiotika, der bruges til behandling af bakterieinfektioner.
- Ritonavir og andre lægemidler, der bruges til behandling af HIV-infektion/AIDS.
- verapamil eller diltiazem, der bruges til behandling af hjertelidelser eller for højt blodtryk.
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til at regulere din hjerterytme.
- ciclosporin, et lægemiddel, der bruges til at forhindre kroppen i at afstøde transplanterede organer.
- imatinib, der bruges til at hæmme væksten af unormale celler.
- angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere (som fx ramipril), som bruges til at behandle for højt blodtryk eller andre hjerte-kar-problemer.
- nefazodon, der bruges til behandling af depression.
- cannabidiol (anvendes bl.a. til behandling af krampeanfald).

Følgende kan nedsætte virkningen af Afinitor:

- rifampicin, som bruges til behandling af tuberkulose (TB).
- efavirenz eller nevirapin, der bruges til behandling af HIV-infektion/AIDS.
- perikon (*Hypericum perforatum*)– et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression og andre tilstande.
- dexamethason, et kortikosteroid, som bruges til behandling af en lang række tilstande, blandt andet forskellige betændelseslignende reaktioner og problemer med immunforsvaret.
- phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital og andre lægemidler mod epilepsi, som bruges til at standse krampeanfald.

Disse typer medicin skal undgås under din behandling med Afinitor. Hvis du tager en eller flere af dem, vil din læge måske ændre din behandling til en anden medicin eller ændre din dosis af Afinitor.

### **Brug af Afinitor sammen med mad og drikke**

Undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager Afinitor. Det kan øge mængden af Afinitor i blodet, muligvis til et skadeligt niveau.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

#### Graviditet

Afinitor kan skade dit ufødte barn og frarådes under graviditet. Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, eller tror du kan være gravid. Din læge vil drøfte med dig, om du skal tage denne medicin under din graviditet.

Kvinder i den fødedygtige alder skal bruge yderst sikker prævention under behandlingen og i op til 8 uger efter endt behandling. Hvis du på trods af denne forholdsregel tror, du kan være blevet gravid, skal du spørge din læge til råds, **før** du tager mere Afinitor.

#### Amning

Afinitor kan skade dit ammede barn. Du må ikke amme under behandlingen og i 2 uger efter den sidste dosis af Afinitor. Fortæl det til lægen, hvis du ammer.

#### Kvindens frugtbarhed

Der er observeret udeblivelse af menstruationen (amenoré) hos nogle kvinder, der får Afinitor.

Afinitor kan muligvis påvirke kvindens frugtbarhed. Tal med din læge, hvis du ønsker at få et barn.

### Mænds frugtbarhed

Afinitor kan påvirke mænds frugtbarhed. Tal med din læge, hvis du ønsker at få et barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du føler dig usædvanlig træt, (træthed er en meget almindelig bivirkning), skal du være ekstra forsigtig med at køre eller betjene maskiner.

### **Afinitor indeholder lactose**

Afinitor indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Afinitor**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 10 mg, som tages en gang daglig. Din læge vil fortælle dig, hvor mange Afinitor-tabletter du skal tage.

Hvis du har leverproblemer, kan det være, at din læge vil give dig en lavere dosis Afinitor (2,5, 5, eller 7,5 mg daglig).

Hvis du får visse bivirkninger, mens du tager Afinitor (se punkt 4), kan det være, at din læge vil nedsætte dosis eller stoppe behandlingen enten i en kort periode eller permanent.

Tag Afinitor en gang om dagen på omtrent samme tidspunkt hver dag og konsekvent altid enten sammen med eller uden mad.

Synk tablet(ten)(terne) hele med et glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses.

### **Hvis du har taget for mange Afinitor-tabletter**

- Hvis du har taget for mange Afinitor-tabletter, eller hvis andre ved et uheld har taget dine tabletter, skal du straks tage til lægen eller på hospitalet. Hurtig behandling kan være nødvendig.
- Tag pakning og indlægsseddel med, så lægen ved, hvad der er blevet taget.

### **Hvis du har glemt at tage Afinitor**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage din næste dosis efter planen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

### **Hvis du holder op med at tage Afinitor**

Hold ikke op med at tage Afinitor, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

STOP med at tage Afinitor og søg straks læge eller skadestue, hvis du oplever nogen af følgende tegn på en allergisk reaktion:

- vejtræknings- eller synkebesvær
- hævelse i ansigtet, læberne, tungen eller halsen
- stærk hudkløe med et rødt udslæt eller hævede knopper



## **Alvorlige bivirkninger ved Afinitor kan omfatte:**

### **Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Forhøjet temperatur, kulderystelser (tegn på infektion)
- Feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, hiven efter vejret (tegn på betændelse i lungerne (pneumonitis))

### **Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Voldsom tørst, hyppig vandladning, øget appetit med vægttab, træthed (tegn på sukkersyge)
- Blødning, fx i tarmvæggen
- Stærkt nedsat vandladning (tegn på nyresvigt)

### **Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Feber, hududslæt, smerter og inflammation (betændelseslignende reaktion) i led samt træthed, appetitløshed, kvalme, gulsot (gullig hud), smerter i den øverste højre del af maven, lys afføring, mørk urin (kan være tegn på opblussen af hepatitis B-infektion)
- Stakåndethed, vejrtrækningsbesvær i liggende stilling, hævede fødder eller ben (tegn på hjertesvigt)
- Hævelse eller/og smerter i ét af benene, ofte i læggen, rødme eller varm hud i det berørte område (tegn på blokering af en blodåre (vene) i benene pga. en blodprop)
- Pludseligt opstået åndenød, brystsmerter eller ophostning af blod (kan være tegn på en blodprop i lungerne, en tilstand, der opstår, når en eller flere af arterierne i dine lunger tilstoppes)
- Stærkt nedsat vandladning, hævede ben, forvirring, rygsmerter (tegn på pludselig nyresvigt)
- Udslæt, kløe, nældefeber, vejrtræknings- eller synkebesvær, svimmelhed (tegn på en alvorlig allergisk reaktion, også kendt som overfølsomhed)

### **Sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Stakåndethed eller hurtig vejrtrækning (tegn på akut lungeskade, der giver problemer med vejrtrækningen)

**Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever nogen af disse bivirkninger, da det kan have livstruende konsekvenser.**

## **Andre bivirkninger ved Afinitor kan omfatte:**

### **Meget almindelige** (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Højt indhold af sukker i blodet (hyperglykæmi)
- Appetitløshed
- Smagsforstyrrelser
- Hovedpine
- Næseblod
- Hoste
- Mundsår
- Maveubehag, inkl. kvalme eller diarré
- Hududslæt
- Kløe
- Følelse af svaghed eller træthed
- Træthed, stakåndethed, svimmelhed, bleg hud, tegn på lavt indhold af røde blodlegemer (blodmangel – anæmi)
- Hævelse af arme, hænder, fødder, ankler eller andre dele af kroppen (tegn på vand i kroppen)
- Vægttab
- Forhøjet indhold af fedtstoffer (lipider) i blodet (hyperkolesterolæmi)

### **Almindelige** (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Spontan blødning eller blå mærker (tegn på lavt niveau af blodplader, også kendt som trombocytopeni)
- Åndenød (dyspnø)
- Tørst, nedsat vandladning, mørk urin, tør, rød hud, irritabilitet (tegn på væskemangel)
- Søvnløshed
- Hovedpine, svimmelhed (tegn på forhøjet blodtryk, også kendt som hypertension)
- Hævelse af dele af eller hele din arm (inkl. fingre) eller ben (inkl. tæer), tyngdefornemmelse, begrænset bevægelse, ubehag (mulige symptomer på lymfødem)
- Feber, ondt i halsen, mundsår pga. infektioner (tegn på et lavt antal hvide blodlegemer, leukopeni, lymfopeni og/eller neutropeni)
- Feber
- Betændelse i slimhinden i munden, maven eller tarmene
- Tør mund
- Halsbrand (dyspepsi)
- Opkastning
- Synkebesvær (dysfagi)
- Mavesmerter
- Akne
- Udslæt og smerter i håndflader eller fodsåler (hånd-fodsyndrom)
- Hudrødme (erytem)
- Ledsmerter
- Mundsmerter
- Menstruationsforstyrrelser, såsom uregelmæssig menstruation
- Forhøjet indhold af fedt (lipider) i blodet (hyperlipidæmi, forhøjede triglycerider)
- Lavt indhold af kalium i blodet (hypokaliæmi)
- Lavt indhold af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- Lavt indhold af calcium i blodet (hypokalcæmi)
- Tør hud, skællende hud, skader på huden
- Neglesygdomme, knækkede negle
- Let hårtab
- Unormale resultater af blodprøver for leverfunktionen (forhøjet alanin- og aspartat-aminotransferase)
- Unormale resultater af blodprøver for nyrefunktionen (forhøjet kreatinin)
- Hævelse af øjenlåget
- Protein i urinen

### **Ikke almindelige** (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Svaghed, spontan blødning eller blå mærker og hyppige infektioner med symptomer, som fx feber, kulderystelser, ondt i halsen, mundsår (tegn på lavt niveau af blodceller, også kendt som pancytopeni)
- Manglende smagssansen (ageusi)
- Ophostning af blod (hæmoptyse)
- Menstruationsforstyrrelser, såsom manglende menstruation (amenoré)
- Hyppigere vandladning i dagtimerne
- Brystsmerter
- Unormal sårheling
- Hedeture
- Udflåd fra øjnene med kløe og rødme, lyserødt eller rødt øje (konjunktivitis)

**Sjælden** (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Træthed, stakåndethed, svimmelhed, bleg hud (tegn på lavt niveau af røde blodlegemer, der muligvis skyldes en type blodmangel, der kaldes *pure red cell aplasia*)
- Hævelse i ansigtet, rundt om øjnene, munden og inden i munden og/eller halsen samt tungen med vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær (også kendt som angioødem). Det kan være tegn på en allergisk reaktion

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

- Reaktion på det sted, hvor der tidligere blev givet strålebehandling (fx hudrødme eller betændelsestilstand i lungerne (såkaldt *radiation recall syndrome*)
- Forværring af bivirkninger ved strålebehandling

**Fortæl det til din læge og/eller apotekspersonalet, hvis disse bivirkninger bliver alvorlige. De fleste bivirkninger er lette til moderate og vil normalt forsvinde, hvis din behandling afbrydes i et par dage.**

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
- Åbn først blisteren lige inden, du tager tabletterne.
- Brug ikke lægemidlet, hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Afinitor indeholder:

- Aktivt stof: everolimus.
  - Hver Afinitor 2,5 mg tablet indeholder 2,5 mg everolimus.
  - Hver Afinitor 5 mg tablet indeholder 5 mg everolimus.
  - Hver Afinitor 10 mg tablet indeholder 10 mg everolimus.
- Øvrige indholdsstoffer: butylhydroxytoluen, magnesiumstearat, lactosemonohydrat, hypromellose, crospovidon type A og vandfri lactose.

### Udseende og pakningsstørrelser

Afinitor 2,5 mg tabletter er hvide til svagt gullige, aflange tabletter. De er præget med "LCL" på den ene side og "NVR" på den anden.

Afinitor 5 mg tabletter er hvide til svagt gullige, aflange tabletter. De er præget med "5" på den ene side og "NVR" på den anden.

Afinitor 10 mg tabletter er hvide til svagt gullige, aflange tabletter. De er præget med "UHE" på den ene side og "NVR" på den anden.

Afinitor 2,5 mg fås i blisterpakninger med 30 eller 90 tabletter.  
Afinitor 5 mg og Afinitor 10 mg fås i blisterpakninger med 10, 30 eller 90 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller**

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>